

T H E S E

Présentée

à la FACULTE des SCIENCES

de

l'UNIVERSITE de PARIS XI

pour obtenir le titre de

DOCTEUR de l'UNIVERSITE

(mention Sciences)

par

Jean-Claude BAVAY

- : - : - : - : - :

ETUDE CHIMIQUE, PHYSIQUE ET PHARMACOLOGIQUE D'UNE
NOUVELLE SERIE DE (FLUORO METHOXYBENZYL)-2
 Δ 2-IMIDAZOLINES.

- 3 JUIL. 1972

Soutenue le Juin 1972

Devant la Commission d'Examen

Président	:	MM.	E. LEDERER
Examineurs	:		M. FETIZON
			P. POTIER

T H E S E

Présentée

à la FACULTE des SCIENCES
de
l'UNIVERSITE de PARIS XI

pour obtenir le titre de

DOCTEUR de l'UNIVERSITE
(mention Sciences)

par

Jean-Claude BAVAY

- : - : - : - : - :

ETUDE CHIMIQUE, PHYSIQUE ET PHARMACOLOGIQUE D'UNE
NOUVELLE SERIE DE (FLUORO METHOXYBENZYL)-2
 Δ 2-IMIDAZOLINES.

Soutenue le Juin 1972
Devant la Commission d'Examen

Président	:	MM.	E. LEDERER
Examineurs	:		M. FETIZON
			P. POTIER



A MONSIEUR EDGAR LEDERER

Professeur à la Faculté des Sciences
d'ORSAY
Directeur de l'Institut de Chimie des
Substances Naturelles du C.N.R.S. de
GIF/YVETTE

qui a bien voulu me faire l'honneur
de présider le jury de cette thèse

A MONSIEUR MARCEL FETIZON

Professeur à la Faculté des Sciences
d'ORSAY
Maître de conférence à l'Ecole
Polytechnique

A MONSIEUR PIERRE POTIER

Directeur de recherche au C.N.R.S.
de GIF/YVETTE

qui ont accepté de juger ce travail

En témoignage de respectueuse gratitude

A MONSIEUR DAT XUONG

Maitre de recherche au C.N.R.S.
de GIF/YVETTE

qui m'a accueilli dans son
laboratoire avec bienveillance,
m'a confié le sujet de cette thèse
et m'a fait profiter de sa grande
compétence scientifique

En témoignage de très profonde reconnaissance



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547102_0038

A MADAME ET MONSIEUR BERNARD MAZIERE

Docteurs en Pharmacie

qui m'ont dirigé dans ce
travail avec amitié et
compétence

A TOUS MES CAMARADES DE LABORATOIRE

En témoignage d'amitié très sincère.

INTRODUCTION :

Dès 1835, deux chimistes français, DUMAS et PELIGOT, ont décrit la préparation du fluorure de méthyle par action du sulfate de méthyle sur du fluorure de potassium.

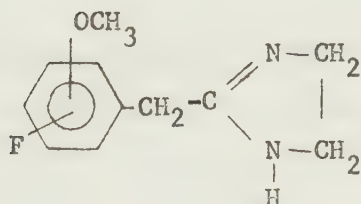
Un demi-siècle plus tard, en 1886, MOISSAN a découvert l'élément fluor. Depuis cette date, de nombreux travaux ont été consacrés à la chimie du fluor, tant sur le plan théorique que sur celui d'éventuelles applications pratiques.

Toutefois, les dérivés organiques fluorés qui présentent quelque intérêt pharmacologique, n'ont pris leur essor qu'au cours des vingt dernières années, grâce à quatre découvertes portant sur:

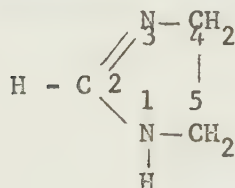
- la toxicité très élevée des esters de l'acide fluorophosphonique, de l'acide fluoroacétique et de ses dérivés ...
- la potentialisation que confère le fluor aux hormones stéroïdes ...
- l'activité antagoniste de certains dérivés organiques fluorés vis à vis de sécrétions thyroïdiennes ...
- l'utilisation d'hydrocarbures fluorés comme fluides frigorigènes, ou comme support pour aérosols.

Dans le cadre des recherches entreprises depuis plus d'une décennie dans l'équipe DAT XUONG sur les modifications physico-chimiques, et surtout biologiques, induites par l'introduction d'un atome de fluor dans les molécules intéressantes au point de vue thérapeutique, nous nous sommes proposés d'étudier:

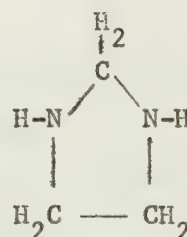
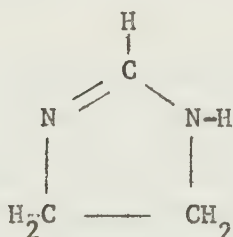
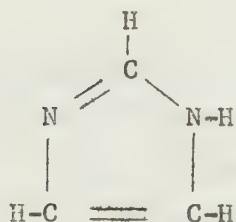
la synthèse, les propriétés physiques, chimiques et l'activité pharmacodynamique d'une série de (fluorométhoxybenzyl)-2 Δ 2-imidazolines de formule générale:



Généralités sur le cycle Δ 2-imidazoline



Il constitue un stade intermédiaire, obtenu au cours de l'hydrogénation progressive du cycle imidazole qui aboutit finalement à l'imidazolidine entièrement saturée.



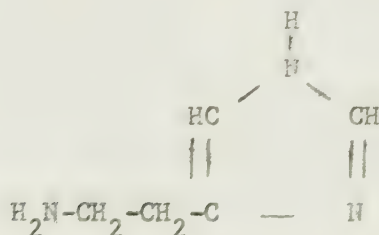
C'est donc un dihydroimidazole auquel la position de la double liaison en 2,3 confère un caractère basique.

Bien que la résonance ne puisse s'opérer qu'à travers le système "imine-amino", ses propriétés générales se rapprochent de celles d'un véritable système "amidine".

L'alkylation du groupe $-NH-$ est rendue difficile car il se produit simultanément une grande quantité de sel d'ammonium quaternaire. Nous avons tourné cette difficulté en utilisant un intermédiaire lithié. Par ailleurs, différents auteurs ont observé une coupure du cycle imidazolinique dans certaines conditions (2)

D'autre part, étant donné l'analogie structurale, il nous a paru intéressant de comparer cette série de dérivés à ceux possédant des propriétés histaminiques et antihistaminiques de type fondamental.

L'histamine ou β -(imidazolyl-4)éthylamine :



est responsable du "choc anaphylactique" et des manifestations dites "allergiques" elle est libérée par les cellules (foie, mastocytes ...).

La symptomatologie de cette libération peut revêtir diverses formes:

- a) respiratoire (rhume des foins, asthme ...)
- b) cutanée (eczéma, urticaire ...)
- c) digestive (nausée, vomissement ...)

De ce fait, pour protéger l'organisme contre les effets néfastes d'une libération d'histamine, plusieurs possibilités sont proposées, on peut:

- a) empêcher la libération d'histamine par désensibilisation.
- b) détruire l'histamine libérée par l'histaminase, antagoniste spécifique de l'histamine.

c) corriger certains effets de l'histamine par des médicaments d'action inverse (adrénaline).

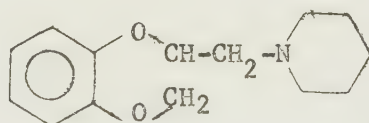
d) empêcher l'histamine de manifester ses effets en bloquant son action au niveau des organes effecteurs par compétition comme c'est le cas pour les antihistaminiques.

Les antihistaminiques.

L'intoxication histaminique se présente sous l'aspect d'un dérèglement général du système neuro-végétatif; c'est donc parmi les substances ayant une action sur le système nerveux autonome qu'il y aurait des possibilités de découvrir des antihistaminiques.

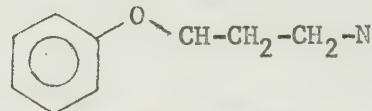
Historique

A la suite des travaux de DALE et LAIDLAW en 1910 (13), LEWIS en 1927 (37) et HALPERN (20) en 1942, le rôle pathologique de l'histamine dans le déroulement des phénomènes allergiques et du choc anaphylactique ne fait plus aucun doute. En 1937 BOVET et COLL (3) ont étudié un dérivé du benzodioxanne, le pipéroxanne dans le domaine de l'activité spasmolitique, et observé qu'il peut protéger les animaux contre le bronchospasme provoqué par un aérosol d'histamine.



Pipéroxanne

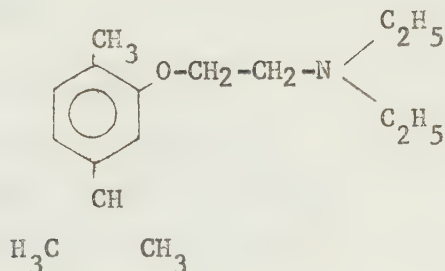
Par une certaine partie de sa molécule :



Le pipéroxanne peut être assimilé à un éther phénolique dont la chaîne latérale comporte en β un atome d'azote basique.

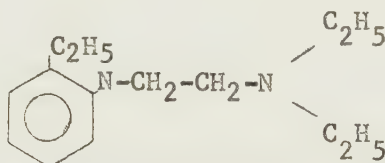
Cette constatation a permis à FOURNEAU (17) de découvrir une nouvelle série d'antihistaminiques dont le :

β -diéthylaminoéthyl (méthyl-2 isopropyl-5 phenyl) oxyde



protège le cobaye contre 2,3 DMH.

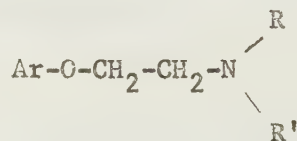
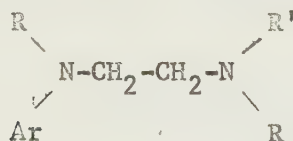
Dans cette série figurent également des dérivés de l'éthylènediamine dont l'un d'eux, le NN-diéthyl N'-éthyl N'-phényl-éthylènediamine



se montre capable de protéger le cobaye contre 5,6 DMH. (STAUB)(55).

Une première conclusion s'impose :

Deux structures générales peuvent être le support d'une activité antihistaminique: ou éthylènediamine ou aminoéthyl-oxyde.



L'idée directrice de ce travail est d'étudier les modifications pharmacologiques apportées par un atome de fluor, et l'activité antihistaminique d'une nouvelle série chimique ayant une séquence "éthylènediamine" cyclique.

PLAN DE CETTE ETUDE :

- INTRODUCTION
- SYNTHESES CHIMIQUES
- ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE
- ETUDE PHARMACOLOGIQUE
- CONCLUSION

I) - Préparation des matières premières

- 1) o- et p- fluoroanisole
- 2) chlorure des o- et p- fluorométhoxybenzyle

II)- A) Synthèse des fluorométhoxybenzyl-2 Δ 2-imidazoline

I) Méthodes de synthèse

- a) à partir de 1'éthylènediamine
- b) à partir d'un sel d'éthylènediamine
- c) à partir d'halogéno-imidazoline

2) Partie expérimentale

- a) Synthèse du (fluoro-3 méthoxy-4)-2 Δ 2-imidazoline
- b) Synthèse du (fluoro-5 méthoxy-2)-2 Δ 2-imidazoline

- B) Synthèse des (β -aminoéthyl)-1(fluorométhoxybenzyl)-2 Δ 2-imidazoline

- 1) Méthodes de synthèse
- 2) Partie expérimentale

- C) Synthèse des (p -dialcoylaminoéthyl)-1(fluorométhoxybenzyl)-2 Δ 2-imidazolines.

1) Méthodes de synthèse

2) Partie expérimentale

- D) Synthèse des (nitrophényl)-1(fluorométhoxybenzyl)-2 Δ 2-imidazolines.

1) Méthodes de synthèse

2) Partie expérimentale

- E) Synthèse des (dinitrophényl)-1(fluorométhoxybenzyl)-2 Δ 2-imidazolines.

1) Méthodes de synthèse

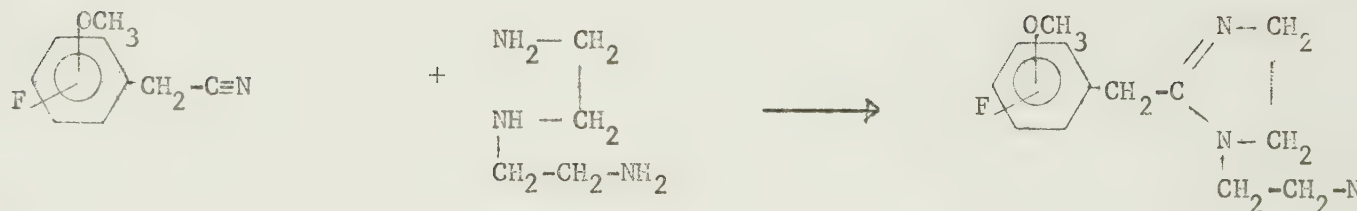
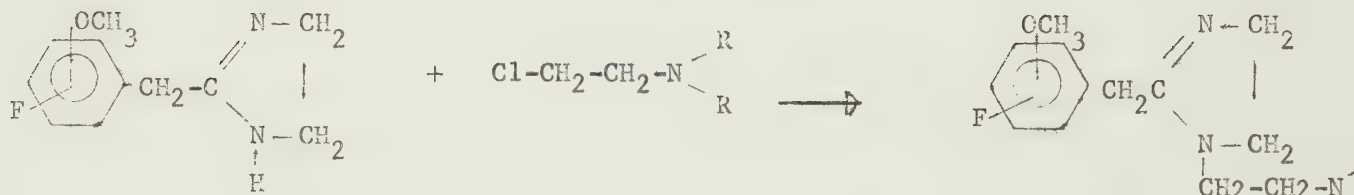
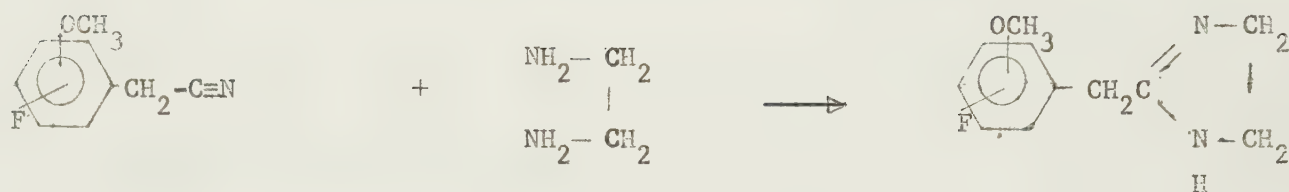
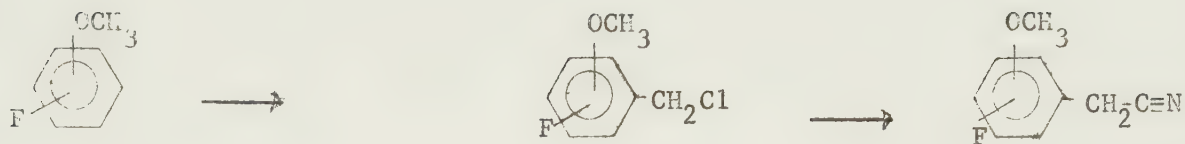
2) Partie expérimentale

III)- Etude physico-chimique

IV)- Etude pharmacologique

V)- Conclusion

SCHEMA de SYNTHÈSE



I) - PREPARATION DES MATIERES PREMIERES

I) Synthèse des fluoroanisoles :

Les fluoroanisoles ont été préparés dans les conditions expérimentales de la réaction de SCHIEMANN (49), en deux stades :

- préparation du fluoborate de méthoxyphényldiazonium (par action du nitrite de sodium sur le fluoroborate d'anisidine).

- décomposition thermique du sel de diazonium.

2) Synthèse des chlorures de fluoromethoxybenzyle

La chlorométhylation des carbures aromatiques a été décrite pour la première fois en 1898 par GRASSI et MASELLI (12). En 1923, BLANC (6) a indiqué une méthode simple d' ω -halogénéation; QUELET et ALLARD (46) en 1936 ont étudié cette substitution sur les éthers phénoliques.

La synthèse de nos dérivés chlorométhylés a été effectuée selon la méthode de KRAFT (34) plus récente.

Dans un réacteur muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant ascendant, d'un thermomètre et d'un tube d'introduction des gaz, on place :

0,47 mole de fluoroanisole
 200 cm³ d'éther déperoxydé
 1,10 mole de formol aqueux 40 %
 10 g de chlorure de zinc
 1 g de chlorure de sodium.

Sous agitation, on fait passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux jusqu'à saturation, tout en maintenant la température intérieure entre 20° et 25° C, afin d'éviter la polymérisation du formol.

On laisse en contact (X), décompose par 100 g de glace, extrait à l'éther déperoxydé; la solution éthérée est lavée avec une solution de carbonate de sodium à 5 %, puis à l'eau glacée jusqu'à neutralité.

On sèche sur sulfate de sodium anhydre, évapore l'excès de solvant et distille le résidu sous pression réduite :

. Chlorure de fluoro-3 méthoxy-4 benzyle

$Eb_{13} = 122^{\circ}C$ $F = 36^{\circ}C$ $Rdt = 85 \%$

. Chlorure de fluoro-5 méthoxy-2 benzyle

$Eb_{13} = 126^{\circ}C$ $F = 50^{\circ}C$ $Rdt = 78 \%$

(*) En étudiant l'influence du temps de contact sur les rendements, MAZIERE (39) a rapporté que le temps optimal était respectivement de 22 h pour le chlorure de fluoro-3 méthoxy-4 benzyle (avec un rendement de 85 %) et, de 48 h pour le chlorure de fluoro-5 méthoxy-2 benzyle (avec un rendement de 78 %).

II - A) SYNTHÈSE DES FLUOROMETHOXYBENZYL-2 Δ 2-IMIDAZOLINES

Préparées par HOFFMANN (26) dès 1888, les imidazolines ont été peu étudiées jusqu'à la découverte de la benzyl-2 Δ 2-imidazoline en 1939, par HARTMANN et ISLER (23).

La multiplicité et la complexité des effets pharmacologiques observés, alliées à une certaine difficulté de synthèse, expliqueraient l'intérêt toujours grandissant porté à cette famille chimique.

La littérature nous propose plusieurs méthodes d'accès à ces composés:

Méthode de synthèse :

- a) à partir de l'éthylènediamine
- b) à partir de l'éthylènediamine substituée
- c) à partir d'halogéno-imidazolines.

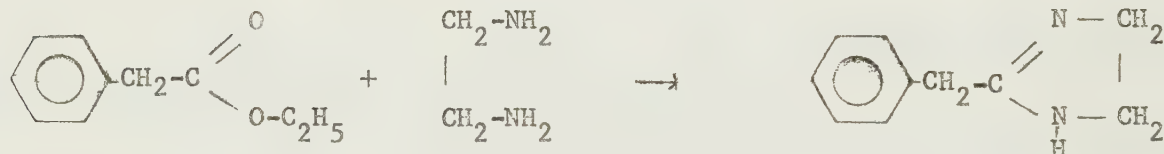
a) Méthode de synthèse à partir de l'éthylènediamine

1°) Action de l'éthylènediamine sur un acide arylacétique selon RIEBSOMER (47) et TRYON (56)



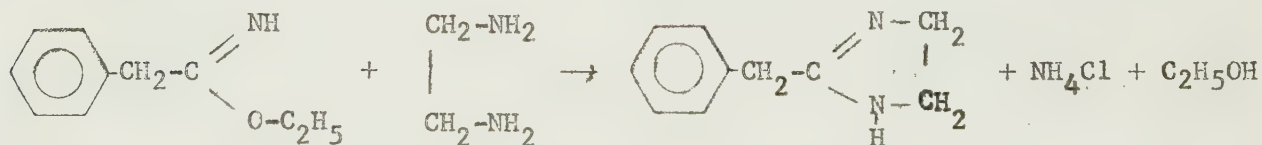
L'élimination de l'eau formée s'effectue par distillation azéotropique avec un solvant benzénique.

2°) Action de l'éthylènediamine sur un arylacétate d'alkyle, selon MORILL (42).

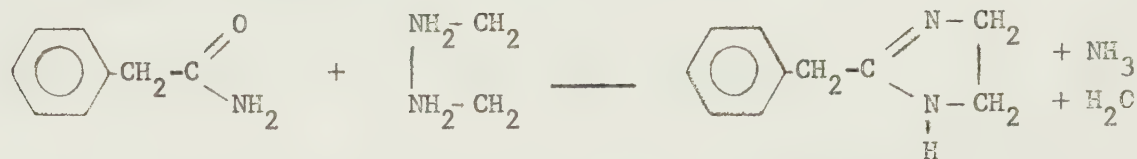


Un chauffage au reflux permet d'éliminer l'eau et l'alcool éthylique.

3°) Action de l'éthylènediamine sur un iminoarylacétate d'éthyle selon 1a : SOCIÉTÉ POUR L'INDUSTRIE CHIMIQUE À BALE (52).



4°) Action de l'éthylènediamine sur un arylacétamide, selon MELANDER et ASKELOF (40)



La réaction s'effectue au reflux, en l'absence d'acides minéraux.

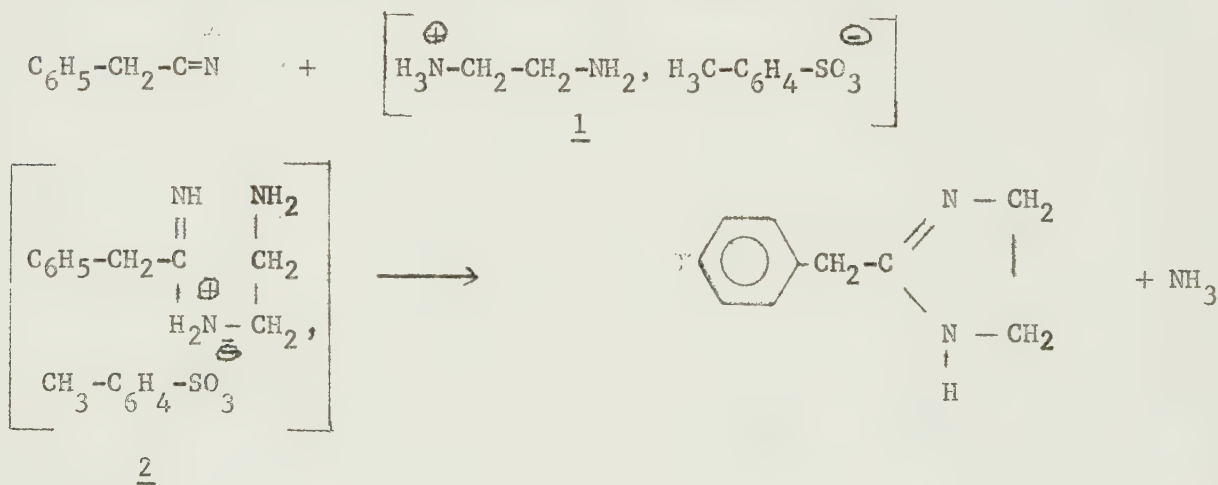
5°) Action de l'éthylènediamine sur le cyanure de benzyle en présence d'hydrogène sulfuré, selon ISLER (29) et SCHLITTLER et COLL (50).

b) Méthode de synthèse à partir d'un sel de l'éthylènediamine

1°) Selon OXLEY et SHORT (43)

La méthode consiste à chauffer à 200° C un mélange de cyanure de benzyle et de p-toluènesulfonate d'amino-2 éthylammonium.

Il se forme un complexe intermédiaire (2) qui se cyclise aussitôt en benzyl-2Δ2-imidazoline avec élimination d'ammoniac.

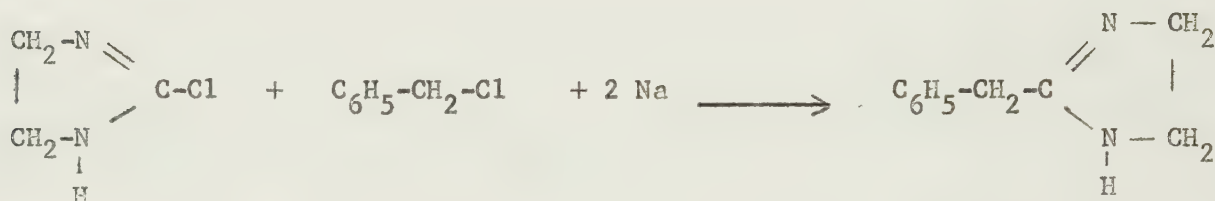


L'existence de cet intermédiaire 2 se trouverait confirmée par analogie réactionnelle avec le sel intermédiaire isolé dans la réaction du cyanure de benzyle sur le p-toluènesulfonate de diéthylamino-2 éthylammonium.

c) Méthode de synthèse à partir d'halogéno-imidazoline

Une seule méthode s'écarte des synthèses classiques précédemment proposées.

Elle met en oeuvre la réaction de WURTZ entre le chlorure de benzyle et la chloro-2 Δ 2-imidazoline, (obtenue par action du pentachlorure de phosphore sur 1'éthylène-urée)



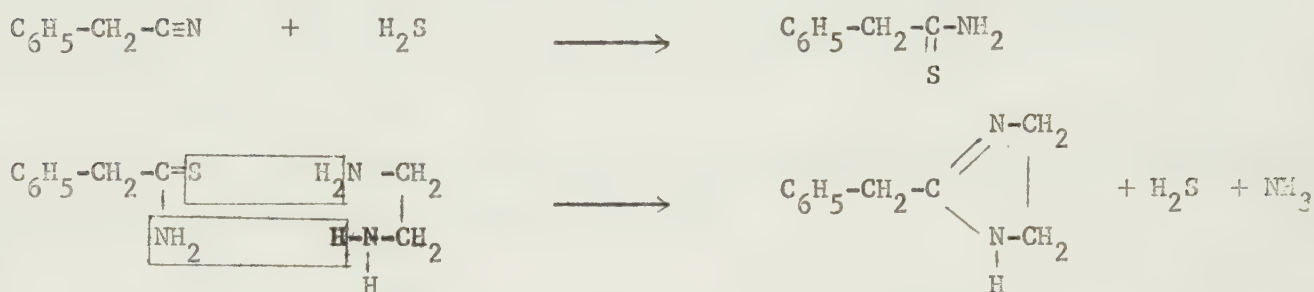
Parmi ces nombreuses méthodes, les plus couramment employées sont celles d'OXLEY et SHORT et de ISLER et SCHLITTLER.

Nous avons utilisé cette dernière méthode pour la synthèse des fluorométhoxybenzyl-2 Δ 2-imidazolines.

Partie expérimentale

Synthèse des fluorométhoxybenzyl-2 Δ 2-imidazolines

Selon ISLER, le schéma réactionnel est le suivant :



L'hydrogène sulfuré réagit avec le cyanure de fluorométhoxybenzyle pour former un composé intermédiaire : le phényl thioacétamide qui se condense plus facilement avec 1'éthylènediamine.

Préparation de cyanure de fluorométhoxybenzyle

Ces composés sont obtenus selon la méthode classique d'ADAMS et THAL (1) par action du cyanure de sodium sur un dérivé chlorométhylé en milieu hydro-alcoolique

. Cyanure de fluoro-3 méthoxy-4 benzyle

$\text{Eb}_{13} = 160^\circ \text{ C} \quad \text{F} = 49^\circ \text{ C}$

. Cyanure de fluoro-5 méthoxy-2 benzyle

$\text{Eb}_{17} = 148^\circ \text{ C} . \quad \text{F} = 53^\circ \text{ C}$

Technique générale :

Dans un ballon à 2 tubulures, muni d'un réfrigérant possédant un système d'absorption des gaz, et d'un tube de passage d'hydrogène sulfuré, on introduit successivement 2 moles de cyanure de fluorométhoxybenzyle en solution dans 30 moles d'éthanol absolu, et 4 moles d'éthylènediamine fraîchement rectifiée.

A cette solution refroidie, on additionne goutte à goutte 2,2 moles d'acide chlorhydrique en solution alcoolique.

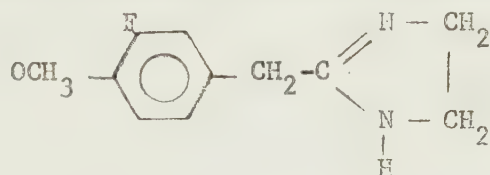
Sous agitation, on sature avec H_2S le mélange réactionnel qui est ensuite laissé une nuit au repos à la température du laboratoire, puis chauffé successivement à 50° et à 90° C.

Les rendements varient dans de larges proportions, en fonction du temps de chauffage (tableau 1). Après refroidissement et évaporation du solvant, on traite le résidu par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10 %. On évapore jusqu'à complète siccité; le résidu est alors repris par l'éthanol absolu et filtré pour éliminer le chlorhydrate d'éthylènediamine.

La solution alcoolique est évaporée, et le résidu obtenu, recristallisé dans un mélange éthanol absolu/éther éthylique anhydre (8/2)

Le produit obtenu est un mono-chlorhydrate

-Tableau 1	Temps de chauffage	Temps de chauffage	Rdt
	à 50° C	à 90° C	
	6h	1/2h	20
	12h	1h	40
	24h	2h	55
	48h	3h	63

(fluoro-3 méthoxy-4 benzyl)-2 Δ 2-imidazolineBase:

Aiguilles incolores recristallisant du cyclohexane.

F = 93° C

Eb_{C,04} = 162° - 164° CAnalyse : C₁₁H₁₃FN₂O

calc. %	C 63,31	H 6,28	N 13,46
tr. %	63,38	6,33	13,28

Spectre IR.

Bandes CH aromatiques

a) déformation hors du plan

725 , 760 , 820 , 865 cm⁻¹

b) déformation dans le plan

1220 , 965 cm⁻¹Bande COC à 1270 cm⁻¹Bande CF à 1020 cm⁻¹

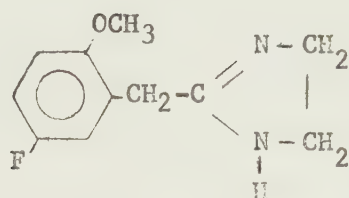
Spectre de masse Pic moléculaire à m/e 208

Pic à m/e 139

Chlorhydrate:Analyse : C₁₁H₁₃FN₂O , HCl

calc. %	C 53,94	H 5,76	Cl 14,48
tr. %	53,57	5,86	14,58

Cristaux incolores .

(fluoro-5 méthoxy-2 benzyl)-2 Δ 2-imidazolineBase :

Cristaux incolores, recristallisant d'un mélange cyclohexane/benzène:

2/2

F = 78°C

Eb_{0,1} = 149°CAnalyse : C₁₁H₁₃FN₂O

calc. %	C 63,31	H 6,28	N 13,46
tr. %	62,72	6,02	13,25

Spectre IR

Bandes CH aromatiques

a) déformation hors du plan
720 , 800 , 855 cm⁻¹b) déformation dans le plan
960 , 1220 cm⁻¹Bande COC à 1265 cm⁻¹Bande CF à 1030 cm⁻¹

Spectre de masse

Pic moléculaire à m/e 208

Pic à m/e 139

Chlorhydrate :Analyse : C₁₁H₁₃FN₂O , HCl

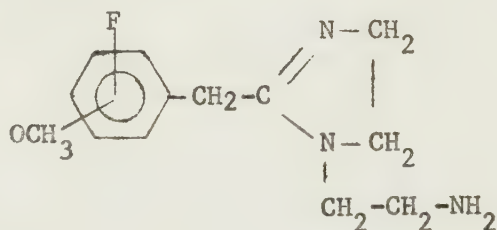
calc. %	C 53,94	H 5,76	Cl 14,48
tr . %	53,98	5,89	14,50

Cristaux jaunes .

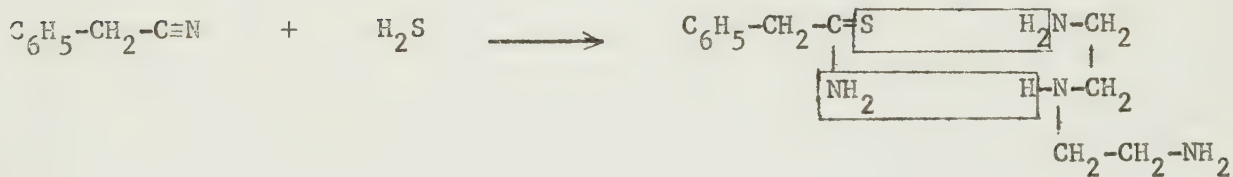
II - B) SYNTHÈSE DES (β -AMINOETHYL)-1 (FLUOROMETHOXYBENZYL)-2

Δ 2-IMIDAZOLINES .

Nous avons transposé la méthode de MARKER (38) pour la synthèse de ces dérivés de formule générale :



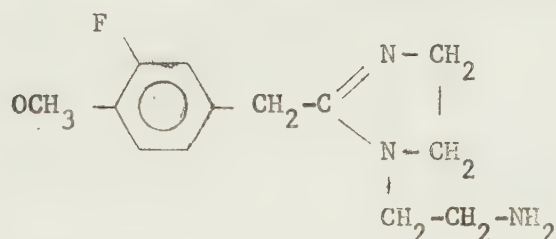
Le schéma réactionnel est le suivant :



Dans un ballon, on introduit successivement une mole de cyanure de benzyle substitué dissous dans un minimum de toluène anhydre ,et 1,1 mole de di(β -aminoéthyl)amine fraîchement rectifiée ($Eb_{10} = 90^{\circ}C$). Sous agitation magnétique, on fait barboter un courant d'acide sulfhydrique gazeux jusqu'à formation d'une masse cristalline. On laisse au repos une nuit, et chauffe jusqu'à élimination complète de l'ammoniac.

La solution est refroidie, évaporée à sec et le résidu distillé sous pression réduite.

β -aminoéthyl)-1(fluoro-3'méthoxy-4'benzyl)-2 Δ 2-imidazoline



Base :

Huile orangé

$Eb_{0,07} = 155^{\circ} C$

$n_D^{20} = 1,5552$

Analyse : $C_{13}H_{18}FN_3O$

calc. %	C 62,11	H 7,22	N 16,72
tr. %	62,04	7,21	16,80

Spectre IR

Bandes CH aromatiques

a) déformation hors du plan

765 , 780 , 875 cm^{-1}

b) déformation dans le plan

1222 , 960 cm^{-1}

Bandes NH_2 à 3280 et 3360 cm^{-1}

Bande COC à 1275 cm^{-1}

Bande CF à 1030 cm^{-1}

Spectre de masse

Pic moléculaire à m/e 251

Pics à m/e 112, m/e 139, m/e 207, m/e 221

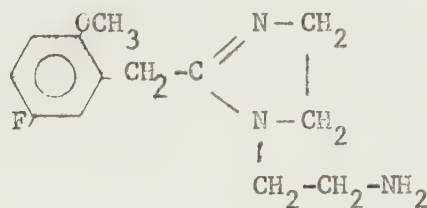
Chlorhydrate :

Analyse : $C_{13}H_{18}FN_3O \cdot 2HCl$

calc. %	C 48,17	H 6,22	Cl 21,87
tr. %	48,36	6,29	22,10

Cristaux blancs très hygroscopiques.

(β -aminoéthyl)-1(4-fluoro-5-méthoxy-2-benzyl)-2 Δ^2 -imidazoline



Base :

Huile jaune

$E_b_{0,20} = 153^\circ \text{C}$

$n_D^{20} = 1,5513$

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}$

calc. %	C 62,11	H 7,22	N 16,72
tr. %	62,54	7,35	17,03

Spectre IR.

Bandes CH aromatiques

a) déformation hors du plan

720 , 810 , 870 cm^{-1}

b) déformation dans le plan

1215 , 960 cm^{-1}

Bandes NH_2 à 3280 et 3360 cm^{-1}

Bande C=O à 1280 cm^{-1}

Bande CF à 1035 cm^{-1}

Spectre de masse

Pic moléculaire à m/e 251

Pics à m/e 112 , m/e 139 , m/e 207 , m/e 221

Chlorhydrate :

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O} \cdot 2 \text{HCl}$

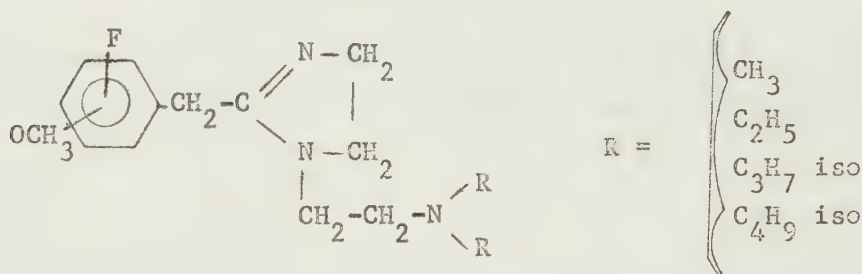
calc. %	C 48,17	H 6,22	Cl 21,87
tr. %	48,65	6,36	22,10

Cristaux blancs très hygroscopiques .

II - C) SYNTHÈSE DES β -DIALCOYLAMINOETHYL)-1(FLUOROMÉTHOXYBENZYL)-2

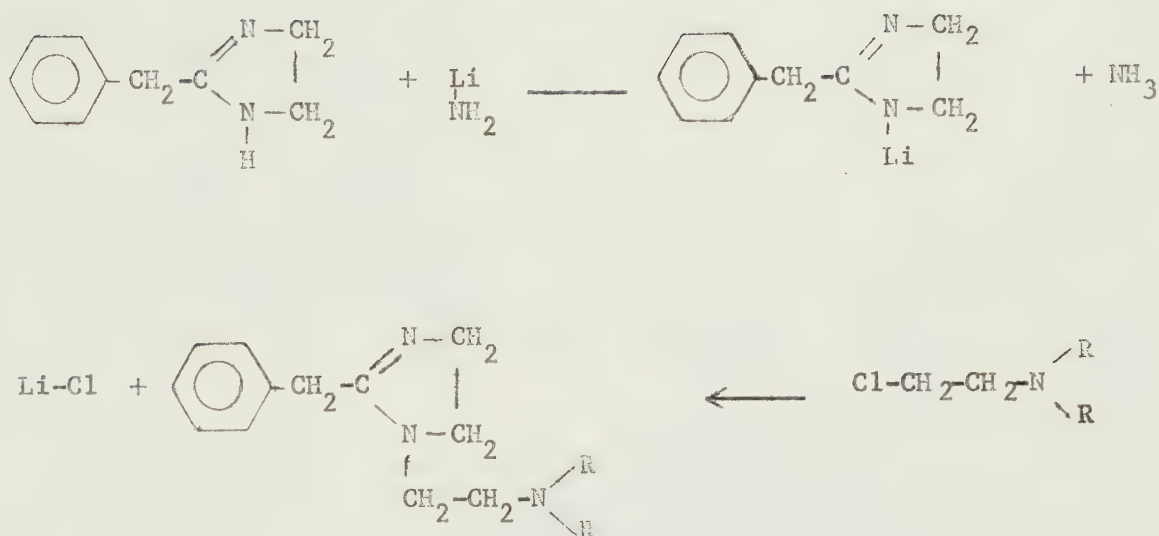
Δ^2 -IMIDAZOLINES

Formule générale :



Cette synthèse est effectuée à partir des fluorométhoxybenzyl-2
2-imidazolines:

Nous nous sommes initialement inspiré des méthodes de BOURDAIS (7) et de WHITMORE (58) et HUTTNER (20), mais devant la faiblesse des rendements chimiques, nous avons eu recours à la méthode de CHICHIBABIN et KNUNJANZ (10). Cette dernière consiste à préparer le dérivé lithié qui sera condensé avec une série de β -dialcoylamino α -chloréthanes.



L'affinité de l'amidure de lithium pour l'eau nécessite un milieu réactionnel rigoureusement anhydre, et une atmosphère inerte (azote desséché).

Technique générale :

Sous agitation magnétique, on porte au reflux pendant 4 heures une solution benzénique de 1 mole de fluorométhoxybenzyl-2 Δ 2-imidazoline avec 1,3 mole diamidure de lithium, puis on laisse une nuit au repos. On ajoute goutte à goutte, 1 mole de β -dialcoylamino α -chloréthane, et on porte à douce ébullition pendant 16 heures.

Après refroidissement, la solution est filtrée, concentrée et le résidu distillé sous pression réduite.

Nous avons utilisé les β -dialcoylamino α -chloréthane suivants:

β -diméthylamino α -chloréthane	Eb = 110° C
β -diéthylamino α -chloréthane	Eb = 145° C
β -diisopropylamino α -chloréthane	Eb ₂₃ = 80° C
β -diisobutylamino α -chloréthane	Eb ₂₃ = 113° C

Ces produits doivent être conservés sous forme de chlorhydrate, la base est libérée et distillée au moment de l'emploi.

(β -diméthylaminoéthyl)-1(fluoro-3'méthoxy-4'benzyl)-2 Δ 2-imidazoline

Base :

Huile jaune

$E_{b_{0,35}} = 159^{\circ} \text{ C}$

$n_D^{20} = 1,5440$

Analyse : $C_{15}H_{22}FN_3O$

calc.	%	C 64,51	H 7,94	N 15,05
tr.	%	64,62	8,23	14,98

Spectre IR :

Bandes CH aromatiques

a) déformation hors du plan

765 , 780 , 820 , 875 cm^{-1}

b) déformation dans le plan

1225 , 960 cm^{-1}

Bande - N $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ à 2272 cm^{-1}

Bande COC à 1275 cm^{-1}

Bande CF à 1030 cm^{-1}

Spectre de masse Pic moléculaire à m/e 279

Pics à m/e 139 , m/e 207 , m/e 221 , m/e 58 , m/e 140

Chlorhydrate :

Analyse : $C_{15}H_{22}FN_3O$, 2HCl

calc.	%	C 51,12	H 6,86	Cl 20,13
tr.	%	50,95	6,64	20,30

Cristaux blancs très hygroscopiques.

(β -diméthylaminoéthyl)-1(fluoro-5'méthoxy-2'benzyl)-2 Δ 2-imidazoline

Base :

Huile jaune

$E_b_{0,35} = 149^\circ \text{C}$

$n_D^{20} = 1,5335$

Analyse : $C_{15}H_{22}FN_3O$

calc. %	C 64,51	H 7,94	N 15,05
tr. %	64,68	7,62	14,73

Spectre IR

Bandes CH aromatiques

a) déformation hors du plan
720 , 815 , 870 cm^{-1}

b) déformation dans le plan
1216 , 960 cm^{-1}

Bande -N $\begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$ à 2272 cm^{-1}

Bande COC à 1275 cm^{-1}

Bande CF à 1030 cm^{-1}

Spectre de masse Pic moléculaire à m/e 279

Pics à m/e 189, m/e 207, m/e 221, m/e 58, m/e 140

Chlorhydrate :

Analyse : $C_{15}H_{22}FN_3O$, 2HCl

calc. %	C 51,12	H 6,86	Cl 20,13
tr. %	51,03	6,50	19,98

Cristaux blancs très hygroscopiques .

(β -diéthylaminoéthyl)-1(fluoro-3'méthoxy-4'benzyl)-2 Δ 2-imidazoline

Base :

Huile épaisse jaune

$E_b_{0,01} = 146^\circ \text{ C}$

$n_D^{20} = 1,5292$

Analyse : $C_{17}H_{26}FN_3O$

calc. %	C 66,41	H 8,52	N 13,67
tr. %	66,25	8,64	13,52

Spectre IR.

Bandes CH aromatiques

a) déformation hors du plan

765 , 780 , 820 , 875 cm^{-1}

b) déformation dans le plan

1220 , 960 cm^{-1}

Bande COC à 1275 cm^{-1}

Bande CF à 1032 cm^{-1}

Spectre de masse Pic moléculaire à m/e 307

Pics à m/e 139, m/e 207, m/e 221, m/e 36, m/e 162

Chlorhydrate :

Analyse : $C_{17}H_{26}FN_3O$, 2HCl

calc. %	C 53,68	H 7,43	Cl 18,64
tr. %	53,90	7,65	18,40

Cristaux blancs très hygroscopiques .

(β -diéthylaminoéthyl)-1(fluoro-5'méthoxy-2'benzyl)-2 Δ 2-imidazoline

Base :

Huile épaisse jaune

$E_b_{0,15} = 136^\circ \text{C}$

$n_D^{20} = 1,5273$

Analyse : $C_{17}H_{26}FN_3O$

calc. %	C 66,41	H 8,52	N 13,67
tr. %	66,35	8,61	13,63

Spectre IR

Bandes CH aromatiques

a) déformation hors du plan

720 , 815 , 875 cm^{-1}

b) déformation dans le plan

1215 , 960 cm^{-1}

Bande COC à 1275 cm^{-1}

Bande CF à 1030 cm^{-1}

Spectre de masse

Pic moléculaire à m/e 307

Pics à m/e 139, m/e 207, m/e 221, m/e 86, m/e 162

Chlorhydrate :

Analyse : $C_{17}H_{26}FN_3O$, 2 HCl

cal. %	C 53,68	H 7,43	Cl 18,64
tr. %	53,72	7,25	18,40

Cristaux jaunes très hygroscopiques

(β -diisopropylaminoéthyl)-1(fluoro-3'méthoxy-4'benzyl)-2 Δ 2-imidazoline

Base :

Huile épaisse jaune

$E_b_{0,01} = 159^\circ \text{C}$

$n_D^{20} = 1,5144$

Analyse : $C_{19}H_{30}FN_3O$

calc. %	C 68,02	H 9,02	N 12,53
tr. %	68,10	9,13	12,45

Spectre IR

Bandes CH aromatiques

a) déformation hors du plan

765 , 780 , 820 , 875 cm^{-1}

b) déformation dans le plan

960 , 1215 cm^{-1}

Bande COC à 1275 cm^{-1}

Bande CF à 1030 cm^{-1}

Spectre de masse

Pic moléculaire à m/e 335

Pics à m/e 139 , m/e 207, m/e 221, m/e 114, m/e 196

Chlorhydrate :

Analyse : $C_{19}H_{30}FN_3O$, 2 HCl

calc. %	C 55,83	H 7,90	Cl 17,36
tr. %	55,30	7,95	17,15

Cristaux jaunes très hygroscopiques

(β -diisopropylaminoéthyl)-1(fluoro-5'méthoxy-2'benzyl)-2 Δ 2-imidazoline

Base :

Huile épaisse jaune

$Eb_{0,20} = 149^{\circ} C$

$n_D^{20} = 1,5155$

Analyse : $C_{19}H_{30}FN_3O$

calc. %	C 68,02	H 9,02	N 12,53
tr. %	67,71	8,96	12,71

Spectre IR

Bandes CH aromatiques

a) déformation hors du plan

720 , 815 , 870 cm^{-1}

b) déformation dans le plan

960 , 1215 cm^{-1}

Bande C=O à 1280 cm^{-1}

Bande CF à 1035 cm^{-1}

Spectre de masse Pic moléculaire à m/e 335

Pic à m/e 139, m/e 207, m/e 221, m/e 114, m/e 196

Chlorhydrate :

Analyse : $C_{19}H_{30}FN_3O$, 2 HCl

calc. %	C 55,33	H 7,90	Cl 17,36
tr. %	55,65	7,96	17,30

Cristaux jaunes très hygroscopiques.

(β -diisobutylaminoéthyl)-1(fluoro-3'méthoxy-4'benzyl)-2 Δ 2-imidazoline

Base :

Huile épaisse jaune

$E_b_{0,25} = 177^\circ \text{C}$

$n_D^{20} = 1,5106$

Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}$

calc. %	C 69,34	H 9,43	N 11,56
tr. %	69,44	9,40	11,64

Spectre IR

Bandes CH aromatiques

a) déformation **hors** du plan

765 , 780 , 815 , 875 cm^{-1}

b) déformation dans le plan

960 , 1225 cm^{-1}

Bande COC à 1272 cm^{-1}

Bande CF à 1032 cm^{-1}

Spectre de masse Pic moléculaire à m/e 363

Pic à m/e 139, m/e 207, m/e 221, m/e 140, m/e 224

Chlorhydrate :

Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$

calc. %	C 57,73	H 8,31	Cl 16,25
tr. %	57,85	8,24	16,08

Cristaux jaunes très hygroscopiques.

(β -diisobutylaminoéthyl)-1(fluoro-5'méthoxy-2'benzyl)-2 Δ 2-imidazoline

Base : Huile épaisse jaune

$E_b_{0,30} = 159^\circ \text{C}$

$n_D^{23} = 1,506$

Analyse : $C_{21}H_{34}FN_3O$

calc. %	C 69,34	H 9,43	N 11,56
tr. %	69,11	9,57	11,59

Spectre IR

Bandes CH aromatiques

a) déformation hors du plan

720 , 815 , 870 cm^{-1}

b) déformation dans le plan

960 , 1215 cm^{-1}

Bande COC à 1280 cm^{-1}

Bande CF à 1035 cm^{-1}

Spectre de masse Pic moléculaire à m/e 363

Fics à m/e 139, m/e 207, m/e 221, m/e 140, m/e 224

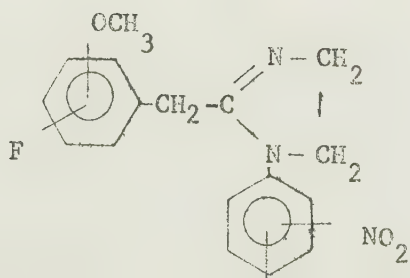
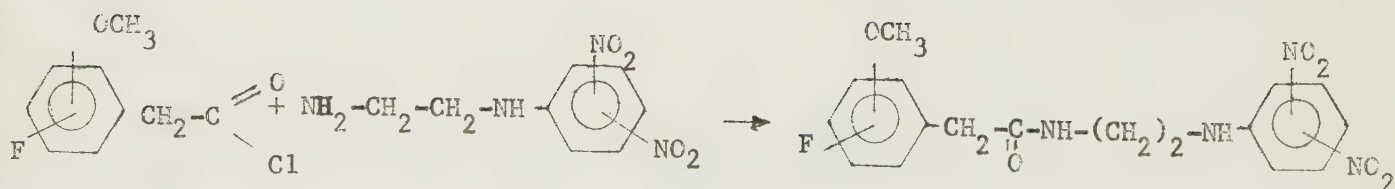
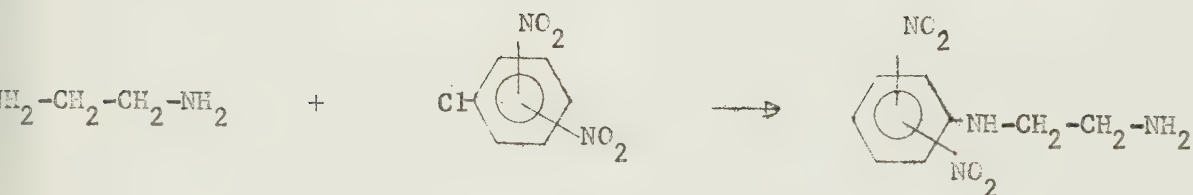
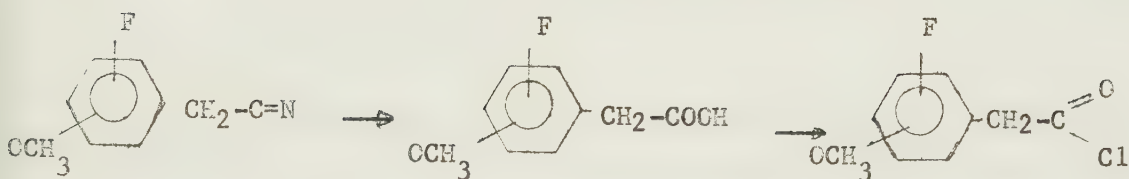
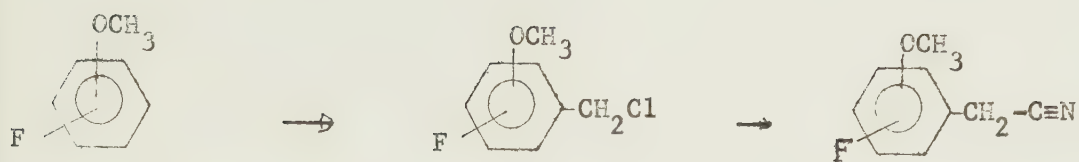
Chlorhydrate :

Analyse : $C_{21}H_{34}FN_3O$, 2 HCl

calc. %	C 57,78	H 8,31	Cl 16,25
tr. %	57,66	8,28	16,14

Cristaux jaunes très hygroscopiques .

SCHEMA DE SYNTHESE



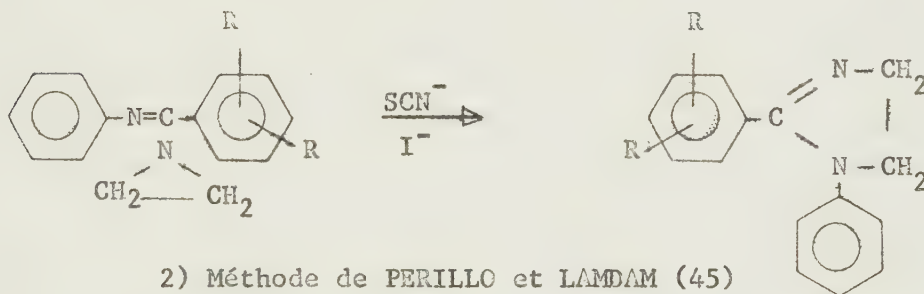
II - D) SYNTHESE DES (NITROPHENYL)-1(FLUOROMETHOXYBENZYL)-2 Δ

2-IMIDAZOLINES .

Différentes méthodes permettant d'accéder à cette série de dérivés reposent sur la cyclisation directe du cycle imidazolinique substitué en 1 et 2

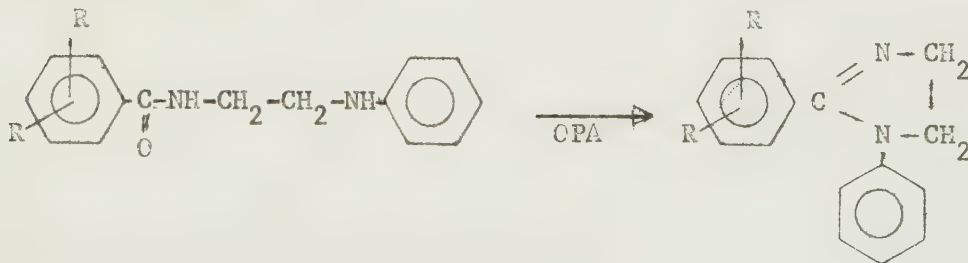
1) Méthode de HEINE et BENDER (25)

L'hétérocycle di-azoté se forme par isomérisation d'un cycle aziridinique sous l'action d'ions thiocyanate ou iodure.

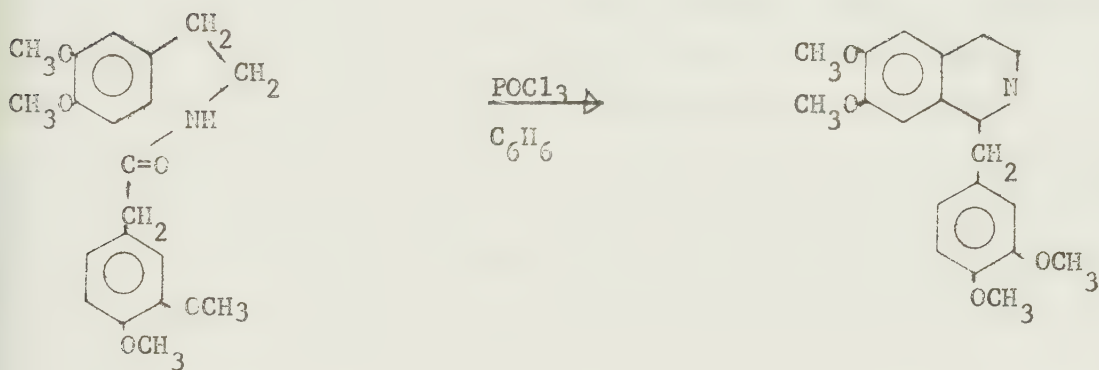


2) Méthode de PERILLO et LAMDAM (45)

Elle comporte une déshydratation d'une N-aryl N'-acyléthylènediamine, suivie d'une cyclisation sous l'action de l'acide ortho-phosphorique.



Nous sommes initialement inspiré de cette dernière pour préparer nos dérivés. Mais après plusieurs essais infructueux, nous avons eu recours à la méthode de KINDLER et PESCHE (32), qui ont préparé la papavérine par cyclisation de la N-vératroyl-vératrylamine.



Préparation des matières premières

1) - Préparation des acides fluorométhoxyphényl-acétiques.

Ils sont obtenus par hydrolyse des cyanures de fluorométhoxybenzyle correspondants :

. Acide fluoro-3 méthoxy-4 phénylacétique

$Eb_{13} = 183^{\circ} C$ $F = 112^{\circ} C$

Recristallisé dans l'heptane

. Acide fluoro-5 méthoxy-2 phénylacétique

$Eb_{0,03} = 132^{\circ} C$ $F = 121^{\circ} C$

Recristallisé dans le benzène

2) - Préparation des chlorures de fluorométhoxyphényl-acétyle.

L'action du chlorure de thionyle sur les acides, en milieu chloroformique conduit aux :

. Chlorure de fluoro-3 méthoxy-4 phénylacétyle

$Eb_{0,05} = 86^{\circ} C$ $n_D^{20} = 1,4563$

. Chlorure de fluoro-5 méthoxy-2 phénylacétyle

$Eb_{0,05} = 100^{\circ} C$ $n_D^{20} = 1,5196$

Synthèse des intermédiaires .

1) - Préparation des N-(nitrophényl)éthylènediamines et des N-(dinitrophényl)éthylènediamines (17).

A une solution acétonique d'éthylènediamine (0,17 mole) refroidie, on ajoute sous agitation, goutte à goutte 0,025 mole de chloronitrobenzène en solution dans 30 ml d'acétone; on maintient l'agitation du mélange réactionnel pendant 30 minutes à 0° C, puis 30 minutes à température ambiante.

On évapore l'excès d'acétone sous pression réduite; on dissout le résidu dans 20 ml d'éthanol absolu et acidifie par HCl (d=1,18) jusqu'à pH=2. Le chlorhydrate obtenu est filtré, lavé à l'éthanol et séché.

On dissout le monochlorhydrate dans un minimum d'eau bouillante pour éliminer le dichlorhydrate insoluble.

-Dérivés mononitrés

. N-(p-nitrophényl)éthylènediamine, HCl

F = 241° C

Cristaux jaunes

Recristallise dans l'alcool absolu/éther éthylique absolu : 2/8

Analyse $C_8H_{11}N_3O_2$, HCl

calc. %	C 44,14	H 5,55	N 16,29
tr. %	44,22	5,60	16,33

. N-(o-nitrophényl)éthylènediamine, HCl

F = 270° C

Cristaux orange

Recristallise dans l'alcool absolu/éther éthylique absolu : 2/8

Analyse $C_8H_{11}N_3O_2$, HCl

calc. %	C 44,14	H 5,55	N 16,29
tr. %	44,02	5,66	16,41

-Dérivé dinitré

.N-(dinitro-2,4phényl)éthylènediamine

F = 137° C

Cristaux jaunes

Recristallise dans l'eau

Analyse $C_8H_{10}N_3O_4$

calc. %	C 45,26	H 6,62	N 19,30
tr. %	45,21	6,54	19,75

2) - Préparation des N-(dinitrophényl)N' fluorométhoxy(phénylacétyl)éthylènediamine

Dans un ballon, on introduit 0,01 mole de dinitrophényléthylènediamine (base) et 0,015 mole de chlorure de fluorométhoxyphénylacétyle; on chauffe à 100°C pendant 30 minutes ;on refroidit et traite le mélange par une solution de soude à 5%.

Le précipité obtenu est recueilli par filtration, lavé avec HCl à 5%, séché et recristallisé.

-Dérivés dinitrés monoacylés

. N-(dinitro-2,4phényl)N'-(fluoro-3 méthoxy-4 phénylacétyl)-éthylènediamine

F = 169° C

Aiguilles jaunes

Recristallise dans l'alcool éthylique à 95 %

Analyse $C_{17}H_{17}FN_4O_6$

calc. %	C 52,01	H 4,37	N 14,28
tr. %	51,93	4,32	14,30

. N-(dinitro-2,4phényl)N'-(fluoro-5 méthoxy-2 phénylacétyl)-éthylènediamine

F = 150° C

Cristaux jaunes

Recristallise dans l'alcool éthylique à 95 %

Analyse $C_{17}H_{17}FN_4O_6$

calc. %	C 52,01	H 4,37	N 14,28
tr. %	52,15	4,20	14,30

3) - Préparation des N-(nitrophényl)N'-(fluorométhoxyphénylacétyl)éthylènediamines

Le chlorhydrate des N-(nitrophényl)éthylènediamines est mis en suspension dans l'acétone, on ajoute la quantité calculée d'une solution aqueuse de soude à 10% pour libérer la base qui se dissout dans l'acétone au fur et à mesure de sa formation.

Sous agitation, on ajoute, goutte à goutte le chlorure de l'acide correspondant, laisse en contact 2 heures à la température ambiante.

Il se forme un précipité qui est filtré, lavé avec une solution aqueuse d'HCl à 5%, à l'eau, séché et recristallisé.

- Dérivés mononitrés monoacylés

. N-(p-nitrophényl)N'-(fluoro-5 méthoxy-2 phénylacétyl)éthylènediamine
F = 164° C

Aiguilles jaunes

Recristallise dans l'alcool éthylique à 95%

Analyse $C_{17}H_{18}FN_3O_4$

calc.	%	C 58,78	H 5,22	N 12,10
tr.	%	58,88	5,35	12,10

.. N-(o-nitrophényl)N'-(fluoro-5 méthoxy-2 phénylacétyl)éthylènediamine
F = 147° C

Aiguilles orange

Recristallise dans l'alcool éthylique à 95 %

Analyse $C_{17}H_{18}FN_3O_4$

calc.	%	C 58,78	H 5,22	N 12,10
tr.	%	58,72	5,18	12,07

. N-(p-nitrophényl)N'-(fluoro-3méthoxy-4phénylacétyl)éthylènediamine

F = 199° C

Cristaux jaunes

Recristallise dans l'alcool butylique primaire

Analyse $C_{17}H_{18}FN_3O_4$

calc. %	C 58,78	H 5,22	N 12,10
tr. %	58,75	5,20	12,14

. N-(o-nitrophényl)N'-(fluoro-3méthoxy-4phénylacétyl)éthylènediamine

F = 110° C

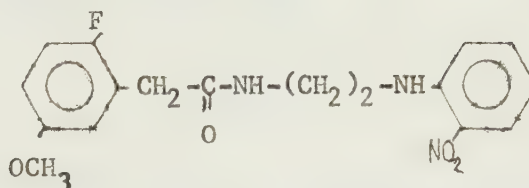
Aiguilles rouges

Recristallise dans le toluène

Analyse $C_{17}H_{18}FN_3O_4$

calc. %	C 58,78	H 5,22	N 12,10
tr. %	58,73	5,19	12,09

Analyse spectrale du composé :



Analyse du spectre IR

L'étude du spectre IR montre les bandes caractéristiques de :

- l'élongation de la liaison NH des amides secondaires à 3360 et 3260 cm^{-1}
- l'élongation de la liaison carbonyle : $\text{C}=\text{O}$
- l'élongation de la liaison CF : $\text{C}-\text{F}$ à 1030 cm^{-1}
- vibration de la liaison C-NO₂ : $\text{C}-\text{NO}_2$ à 1555 cm^{-1}

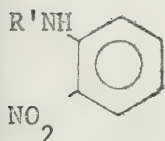
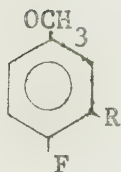
Analyse du spectre UV

Le spectre UV de cette molécule comporte 3 bandes : Dilution 1/1000 dans l'éthanol 95 %

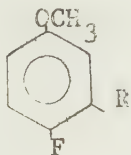
$\lambda_{\text{max.}} = 232 \text{ m}$	$\epsilon_{\text{max.}} = 24\ 000 \text{ mol}^{-1}/\text{l}/\text{cm}^{-1}$
$\lambda_{\text{max.}} = 280 \text{ m}$	$\epsilon_{\text{max.}} = 10\ 000 \text{ mol}^{-1}/\text{l}/\text{cm}^{-1}$
$\lambda_{\text{max.}} = 420 \text{ m}$	$\epsilon_{\text{max.}} = 2\ 500 \text{ mol}^{-1}/\text{l}/\text{cm}^{-1}$

RAO (48) indique pour le benzène non substitué 3 bandes :

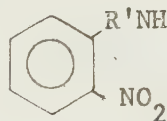
β	p	α
$\lambda_{\text{max.}} 180$	200	260
$\epsilon_{\text{max.}} 4\ 700$	7\ 000	220
max. ---	232	280
max. ---	24\ 000	10\ 000
max. ---	280	412
max. ---	10\ 000	7\ 500



Par comparaison avec la littérature, nous pouvons attribuer le pic à 232 m μ comme étant la bande p de

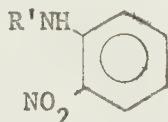


et l'autre pic à 412 m μ comme étant la bande α de

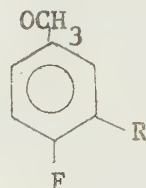


RAO indique que le groupement NO₂ implique un déplacement vers les fortes longueurs d'onde.

Le pic à 280 m μ , doit correspondre à une superposition des bandes p de



et α de



Le coefficient d'absorption moléculaire élevé de ces bandes s'explique par l'effet hyperchrome des substituants.

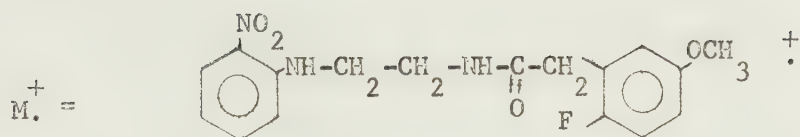
La bande carbonyle n'apparaît pas du fait de la dilution, et est masquée à de plus fortes concentrations par les bandes des noyaux aromatiques.

Analyse du spectre de masse.

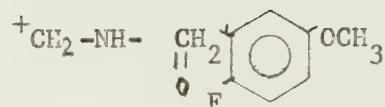
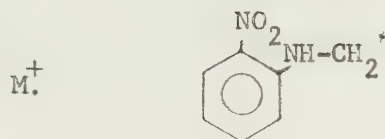
Pic moléculaire faible m/e 347

La masse est impaire car la molécule contient un nombre impair d'azote

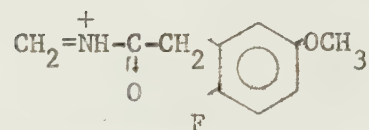
-Pics très intenses à m/e 196 et m/e 151. Ce sont les ions formés par la coupure en β des 2 atomes d'azote et par la perte de NO₂ d'un fragment.



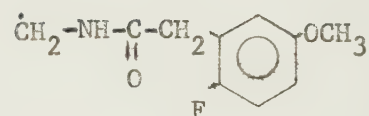
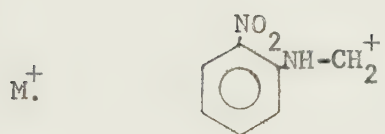
$m/e = 347$



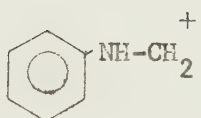
Cet ion est stabilisé par résonance



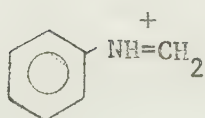
$m/e = 196$



$m/e = 151$



$m/e = 106$

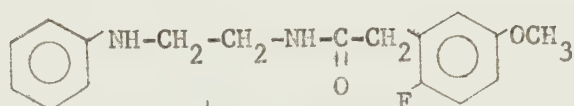


stabilisé par résonance

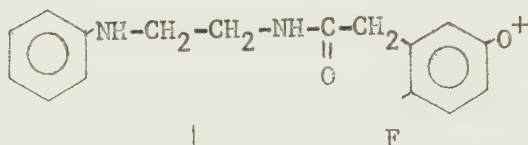
Pic à m/e 212

Il est dû vraisemblablement à une rupture de la fonction éther aromatique $C_6H_5-O-CH_3$ et à la perte d'une molécule neutre d'acide fluorhydrique.

L'abondance des éléments formés est faible à cause de la grande stabilité de la liaison C-F.

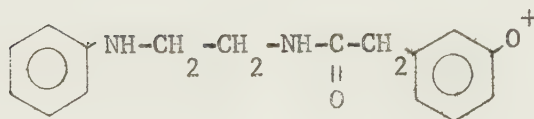


↓ ion moléculaire



+ $CH_3^{\cdot}$
radical

↓ ion



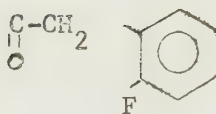
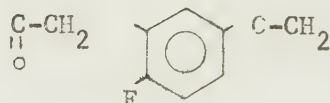
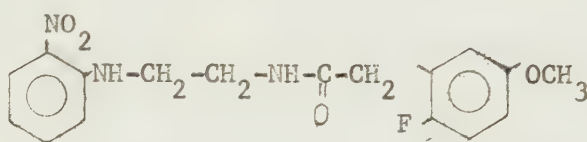
+ HF

molécule neutre

ion m/e 312

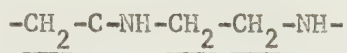
Pics à m/e 167, m/e 166, m/e 109

Dûs sans doute à une coupure en α du groupement carbonyle, cet ion perd un hydrogène provenant de la fonction éther aromatique, ensuite il y a rupture et perte de la molécule d'aldéhyde formique, du carbonyle, et enfin apparition de l'ion fluoro-benzyle. Cet ion doit se stabiliser par résonance en formant le cation tropylium.



Analyse du spectre RMN

Le spectre RMN montre un massif à 3,5 ppm. L'intégration donne 6 protons. Ce sont les protons des CH_2



Les protons des CH_2 entre les 2 NH doivent se coupler ensemble et donner deux triplets, le CH_2 entre C_6H_5 et C doit donner lui, un singulet.

Dans le massif étudié les bandes se superposent entre elles.

-Singulet à 3,8 ppm. Intégration donne 3 protons, ce sont les 3 protons de -O-CH_3 .

-Massif entre 6,4 et 7,5 ppm. L'intégration donne 7 protons, c'est un massif correspondant aux noyaux benzéniques.

-Doublet à 8,1 et 8,2 ppm. L'intégration donne 1 proton à chacun des doublets. Ils correspondent aux protons des NH.

Cyclisation des N-(nitrophényl)N'-(fluorométhoxyphénylacétyl)-éthylènediamine.

La cyclodéshydratation est obtenue avec l'oxychlorure de phosphore préalablement rectifié (Eb = 107°C).

On dissout 1 gramme de dérivé nitro-acylé dans 15 ml d'oxychlorure de phosphore et, sous agitation, on chauffe au reflux le mélange réactionnel pendant 1 heure. L'excès de POCl_3 est chassé sous vide, et le résidu repris par 30 ml d'eau froide.

On alcalinise avec une solution aqueuse de soude à 10 % jusqu'à pH 12-13.

Le précipité formé est recueilli sur plaque filtrante, ou extrait au chloroforme, et chromatographié sur plaque préparative gel de silice MERCK F 254 avec un mélange éluant d'éthanol absolu/chloroforme 6/4.

— (p-nitrophényl)-1(fluoro-5'méthoxy-2'benzyl)-2 Δ 2-imidazoline

Cristaux jaunes

F = 149° C

Analyse : C₁₇H₁₆FN₃O₃

calc. %	C 61,99	H 4,90	N 12,76
tr. %	61,92	4,87	12,79

Pic moléculaire à m/e 329

— (dinitrophényl 2,4)-1(fluoro-5'méthoxy-2'benzyl)-2 Δ 2-imidazoline

Cristaux ocres

F = 218° C

Analyse : C₁₇H₁₅FN₄O₅

calc. %	C 54,69	H 4,05	N 15,00
tr. %	54,72	4,01	15,03

Pic moléculaire à m/e 329

— (p-nitrophényl)-1(fluoro-3'méthoxy-4'benzyl)-2 Δ 2-imidazoline

Cristaux jaunes

F = 98° C

Analyse : C₁₇H₁₆FN₃O₃

calc. %	C 61,99	H 4,90	N 12,76
tr. %	61,35	4,89	12,80

Pic moléculaire m/e 329.

— (o-nitrophényl)-1(fluoro-3'méthoxy-4')-2 Δ 2-imidazoline

Cristaux ocres

F = 183° C

Analyse : C₁₇H₁₆FN₃O₃

calc. %	C 61,99	H 4,90	N 12,76
tr. %	62,97	4,86	12,72

Pic moléculaire m/e 329

— (dinitrophényl 2,4)-1(fluoro-3'méthoxy-4'benzyl)-2 Δ 2-imidazoline

Cristaux ocres

F = 226° C (se sublime)

Analyse : C₁₇H₁₅FN₄O₅

calc. %	C 54,69	H 4,05	N 15,00
tr. %	55,57	3,72	15,20

Pic moléculaire à m/e 373

— (o-nitrophényl)-1(fluoro-5'méthoxy-2'benzyl)-2 Δ 2-imidazoline

Cristaux orange

F = 185° C

Analyse : C₁₇H₁₆FN₃O₃

calc. %	C 61,99	H 4,90	N 12,76
tr. %	62,00	4,83	12,80

Pic moléculaire m/e 329

III) - ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE

A) Contrôle de pureté

L'analyse centésimale des composés nouveaux a été effectuée au laboratoire de Microanalyse du C.N.R.S de Gif-sur-Yvette.

La pureté chimique a été contrôlée par chromatographie analytique sur couche mince, effectuée sur gel de silice MERCK F 254 avec comme éluant : un mélange de benzène/diéthylamine 75/25 pour les composés (fluorométhoxybenzyl)-2 Δ 2-imidazolines, (β -aminoéthyl)-1(fluorométhoxybenzyl)-2 Δ 2-imidazolines, (β -dialcoylaminoéthyl)-1(fluorométhoxybenzyl)-2 Δ 2-imidazolines. Un mélange d'éthanol absolu/chloroforme 6/4 pour les composés (mono et dinitro-phényl)-1(fluorométhoxybenzyl)-2 Δ 2-imidazolines.

B) Etude spectrographique

1°) Spectre infra-rouge

Les spectres IR de ces dérivés ont été enregistrés sur un appareil PERKIN-ELMER 257, soit en film pour les huiles, soit en suspension dans le nujol pour les échantillons cristallisés.

Etude des bandes d'absorption caractéristiques des composés suivants : (β -aminoéthyl)-1(fluorométhoxybenzyl)-2 Δ 2-imidazolines et (β -dialcoylaminoéthyl)-1(fluorométhoxybenzyl)-2 Δ 2-imidazolines.

	CH	NH	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	COC	CF
(fluoro-3 méthoxy-4 benzyl)-2 Δ 2-imidazoline	725 : 760 : 820 : 865			1270	1020
(fluoro-5 méthoxy-2 benzyl)-2 Δ 2-imidazoline	720 : -- : 800 : 855			1265	1030
(β -aminoéthyl)-1(fluoro-3' méthoxy-4' benzyl)-2 Δ 2-imidazoline	765 : 780 : 820 : 875	3280 3360		1275	1030
(β -aminoéthyl)-1(fluoro-5' méthoxy-2' benzyl)-2 Δ 2-imidazoline	720 : -- : 810 : 870	3280 3360		1280	1035
(β -diméthylaminoéthyl)-1(fluoro-3' méthoxy-4' benzyl)-2 Δ 2-imidazoline	765 : 780 : 820 : 875		2272	1275	1030
(β -diméthylaminoéthyl)-1(fluoro-5' méthoxy-2' benzyl)-2 Δ 2-imidazoline	720 : 780 : 815 : 870		2272	1280	1035
(β -diéthylaminoéthyl)-1(fluoro-3' méthoxy-4' benzyl)-2 Δ 2-imidazoline	765 : 780 : 820 : 875			1275	1032
(β -diéthylaminoéthyl)-1(fluoro-5' méthoxy-2' benzyl)-2 Δ 2-imidazoline	720 : -- : 815 : 875			1280	1035
(β -diisopropylaminoéthyl)-1(fluoro-3' méthoxy-4' benzyl)-2 Δ 2-imidazoline	765 : 780 : 820 : 875			1275	1030
(β -diisopropylaminoéthyl)-1(fluoro-5' méthoxy-2' benzyl)-2 Δ 2-imidazoline	720 : -- : 815 : 870			1280	1035
(β -diisobutylaminoéthyl)-1(fluoro-3' méthoxy-4' benzyl)-2 Δ 2-imidazoline	765 : 780 : 815 : 875			1275	1030
(β -diisobutylaminoéthyl)-1(fluoro-5' méthoxy-2' benzyl)-2 Δ 2-imidazoline	720 : -- : 812 : 870			1280	1035

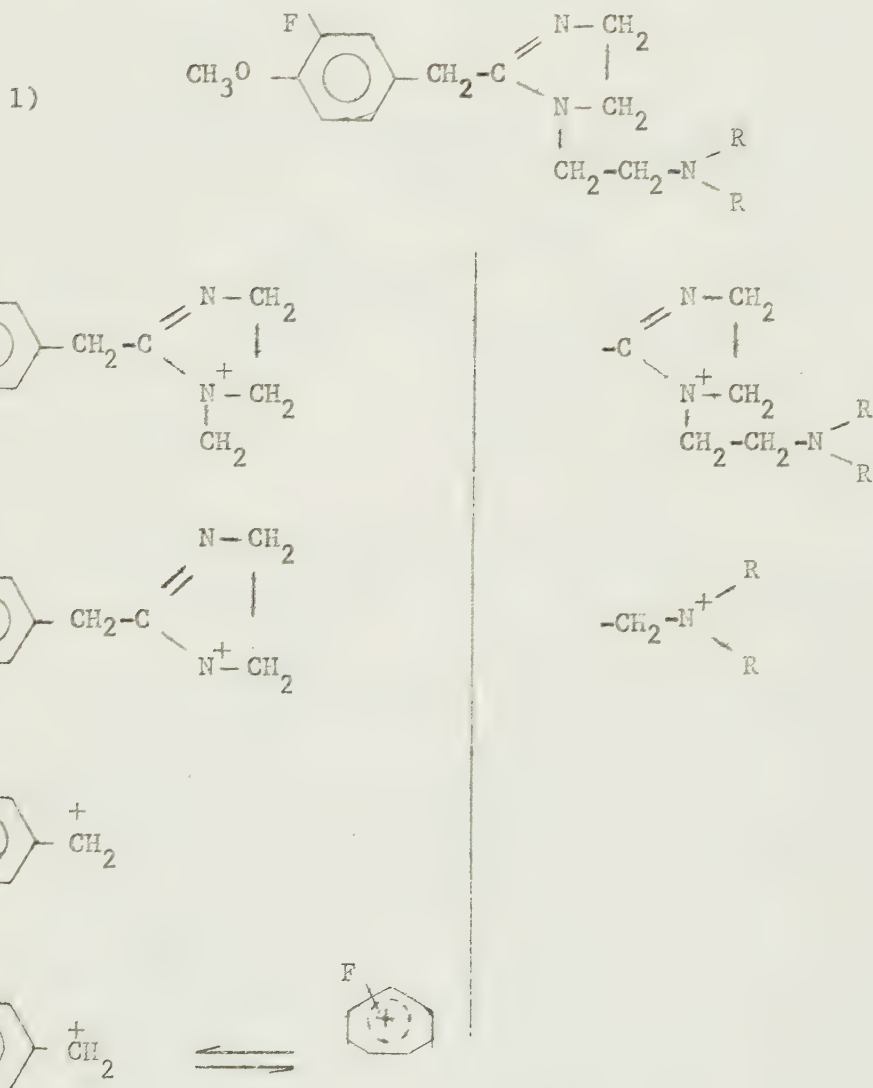
- Bandes de vibration $\checkmark_{NH}$ des amines primaires entre 3200 et 3360 cm^{-1}
- Massif formé par les bandes correspondant à la déformation hors du plan du cycle benzénique : δ_{CH} aromatique entre 720 et 875 cm^{-1}
- Bande caractéristique de la liaison CF : $\checkmark_{CF}$ entre 1030 et 1035 cm^{-1}
- Bande caractéristique de la liaison CH du groupement diméthylamine $\checkmark_{CH}$ à 2772 cm^{-1} .
- Bande caractéristique de l'élongation de la liaison COC du groupement éther-oxyde : $\checkmark_{COC}$ entre 1230 et 1265 cm^{-1} .
- Bande caractéristique de la liaison -C=N- : $\checkmark_{C=N}$ à 1260 cm^{-1}
- bande caractéristique de la liaison NO_2 : $\checkmark_{\text{NO}_2}$ à 1550 1515 cm^{-1} .

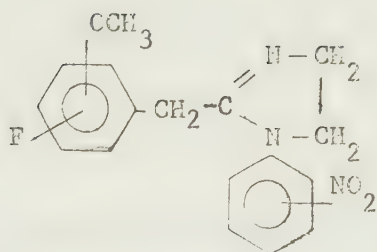
2°) Spectres de masse

Les spectres de masse de ces dérivés ont été exécutés sur un spectrographe ATLAS CH4 équipé d'un système d'introduction à haute température (120° C) avec une énergie d'ionisation de 70 eV.

Cette étude a confirmé la masse moléculaire et la formule de nos produits.

La fragmentation peut se schématiser comme suit :

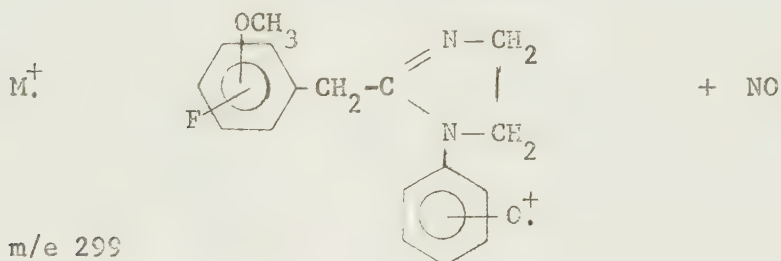




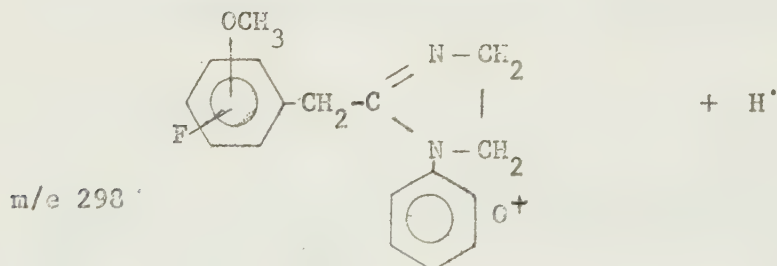
2°) m/e 329

Pic moléculaire M^+

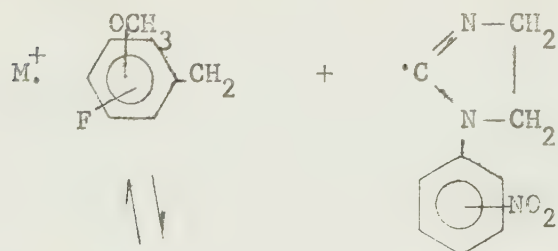
Perte de la molécule neutre NO dans le nitrile



Perte d'un hydrogène mobile dans cet ion



Coupure de la molécule en α de C=N



m/e 139



La molécule se coupe en β de l'hétéroatome d'azote, avec apparition de l'ion immonium très stable.

La présence d'un atome d'azote dans une molécule organique induit une fragmentation de celle-ci, sous l'impact électronique, conduisant à des ions azotés généralement bien stabilisés par le doublet libre de l'atome d'azote.

Elle se fragmente également en β du cycle benzénique en donnant un cation benzyle stabilisé par résonance (5).

Du fait de la stabilité de la liaison CF, le fluor n'est pas arraché par l'impact électronique. Le cation benzilique 1 doit probablement exister sous la forme tropylium 2



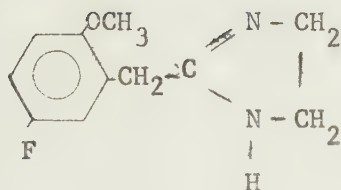
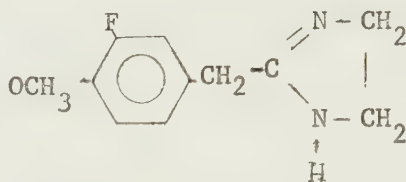
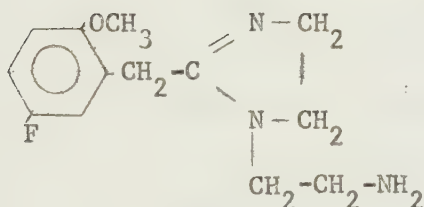
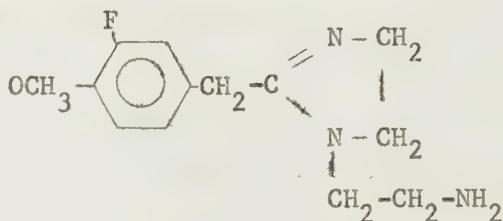
L'hétérocycle azoté ne semble pas fournir d'autre fragmentation

L'ion moléculaire est peu stable.

Certains spectres présentent des métastables, leurs valeurs ont été calculées selon la formule $\frac{m_2^2}{m_1}$

3°) Etude RMN

Les composés de formules suivantes ont été étudiés :

1A1B2A2BAnalyse des spectres des composés 1A et 1B

-Massif situé à 6,9 ppm. Intégration 3 protons.

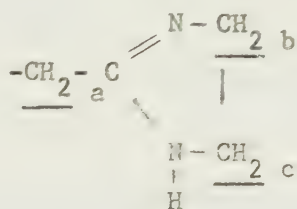
Pour chacun des composés, les protons benzéniques apparaissent autour de 6,9 ppm sous forme de massif complexe, la position différente des substituants -F et -O-CH₃ dans les deux cas explique la différence d'aspect des deux massifs.

-Singulet à 4,30 ppm pour 1A et 4,65 ppm pour 1B. Intégration 1proton.
Les protons de R-NH₂ résonnent entre 3 et 5 ppm (59 a).

Par comparaison, et d'après l'intégration, on attribue ce pic au proton de -NH .

-Singulet à 3,80 ppm pour 1A et 3,85 ppm pour 1B. Intégration 3 protons
Ce singulet est attribué aux 3 protons de O-CH₃.

-Deu^x singulets à 3,5 ppm. Intégration 6 protons



Les protons des méthylènes des composés 1A et 1B apparaissent autour de 3,5 ppm.

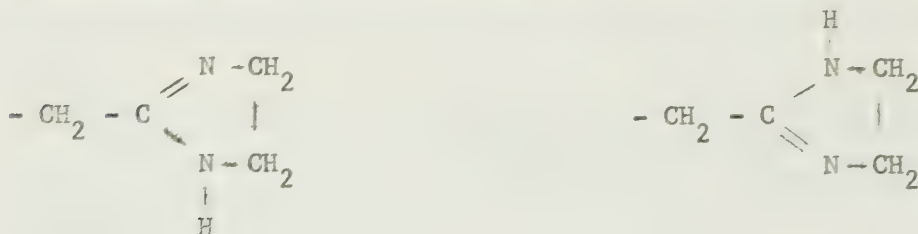
Dans le cas du composé 1A on observe un pic unique à 3,5 ppm, les protons a, b, c, résonnent à la même fréquence. Ils sont déblindés par le noyau benzénique et par les hétéroatomes d'azote.

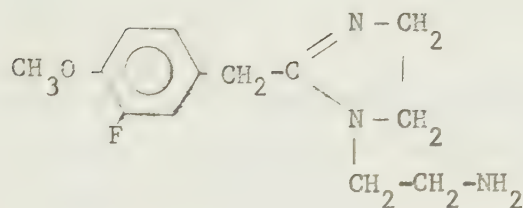
Dans le cas du composé 1B on observe deux singulets. L'intégration permet d'attribuer au singulet à 3,58 ppm les protons b et c, et au singulet 3,48 ppm les protons a, ici encore ces protons sont déblindés par le cycle benzénique et les deux hétéroatomes d'azote.

Les protons benziliques a, ne résonnent pas à la même fréquence dans les deux cas, du fait de la substitution différente du noyau benzénique.

Les spectres de RMN montrent que les protons b et, sont équivalents.

Ceci est probablement dû à un échange rapide :



Analyse du spectre du composé 2B

Cette molécule possède 18 protons.

-Massif vers 7 ppm. Intégration 3 protons

Ce sont les 3 protons benzéniques; l'analyse de ce massif est très complexe du fait des couplages entre chaque proton.

-Singulet à 3,83 ppm. Intégration 3 protons .

Ce sont les 3 protons de O-CH₃.

La valeur du déplacement chimique est analogue à celle des dérivés de l'anisole, en moyenne de 3,2 ppm (14).

-Massif entre 3,80 et 2,1 ppm. Intégration 10 protons.

Ce massif est complexe, et ne peut être entièrement analysé. Les deux protons α, doivent apparaître sous forme d'un singulet, un pic à 3,55 ppm correspondant à deux protons peut leur être attribué.

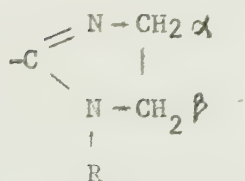
Ces protons sont déblindés par le noyau benzénique et par l'hétérocycle azoté.

La littérature donne la résonance de -CH₂ -aryl à 2,6 ppm (59 b).

Le déblindage relatif à l'hétérocycle azoté explique le déplacement chimique de 3,5 ppm observé.

La littérature donne tous les protons :

. N-CH₂-CH₂-NH₂ un ensemble de deux triplets entre 2,5 et 3 ppm (54 a).



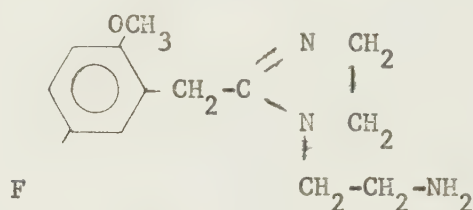
un ensemble de deux sextuplets entre 3 et 4,5 ppm et entre 2,5 et 3,8 ppm (54 b).

Dans les deux composés étudiés, ces deux systèmes se superposent et il n'a pas été possible d'en faire l'analyse.

L'interprétation indique cependant la présence de ces 8 protons dans cette région.

-Singulet à 1,9 ppm. Intégration 2 protons. Par comparaison avec les protons de l'azote de la N-butylamine, on attribue à ce singulet les protons de -NH_2 (54 a).

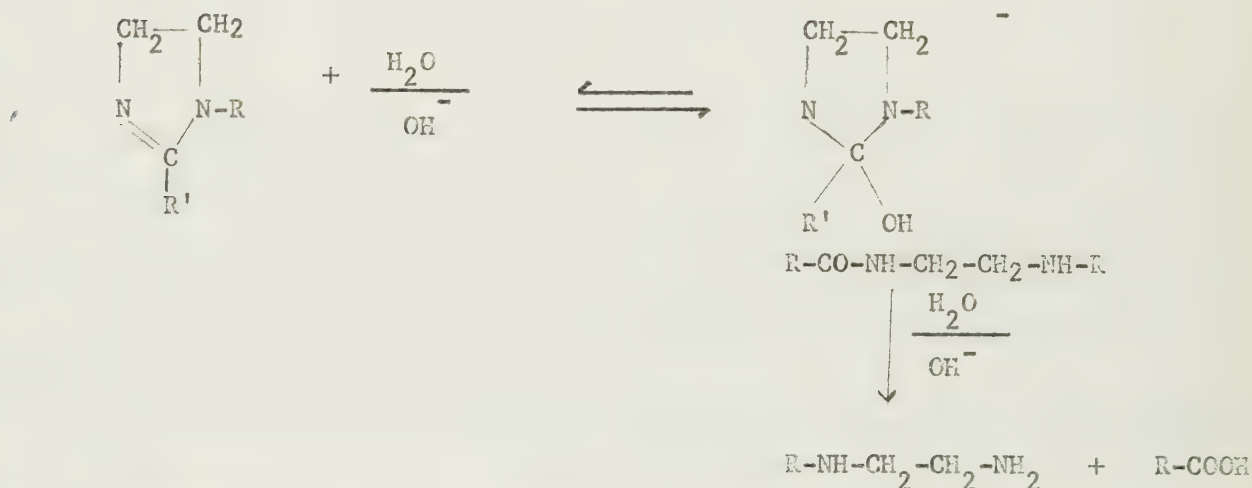
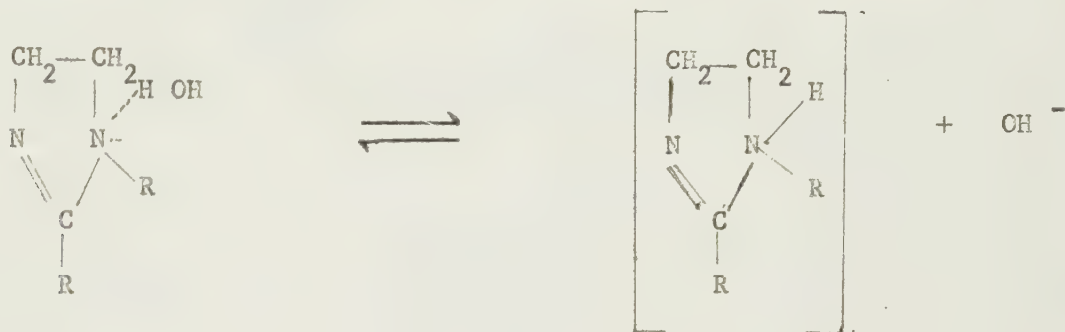
Analyse du spectre du composé 2B



Le spectre de cet isomère se différencie du précédent par le massif situé à 7 ppm correspondant aux pics du noyau benzénique, la différence venant du fait que ces protons n'ont pas le même environnement, la position des substituants n'étant pas la même.

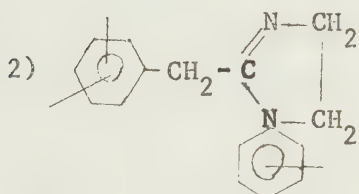
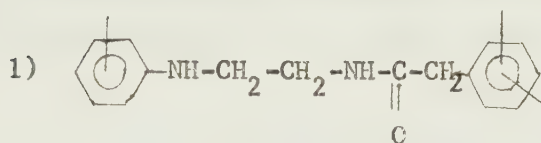
L'hydrolyse des imidazolines substituées a été étudiée par de nombreux auteurs (4, 16, 24, 31, 35, 41, 55, 61). Toutefois, l'influence des divers substituants n'a fait l'objet d'aucune différenciation des résultats obtenus, avant la publication des travaux de HARNSBERGER et RIEBSOMER (22).

Les imidazolines étant des bases fortes, il est probable qu'il se forme en solution aqueuse une liaison hydrogène et qu'il existe un équilibre entre les formes ioniques et non ioniques.

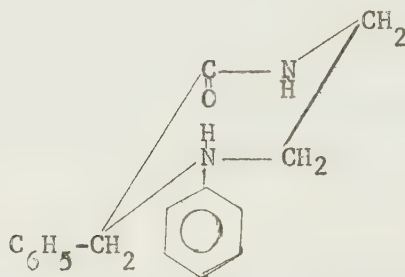


Effectivement, quand nous avons soumis nos propres fluorométhoxybenzyl imidazolines substitués à l'hydrolyse alcaline, nous avons retrouvé les mêmes résultats avec libération successive de N-acyl N'-alkyl éthylènediamines, puis de N-alkyl éthylènediamines et d'acides correspondants.

4*) Considérations théoriques sur la formation du cycle imidazolinique



Dans l'espace, la N-aryl N'-acyléthylènediamine se présente sous cette forme :



Le groupement carbonyle $\text{C}=\text{O}$ étant fortement attracteur d'électrons induit la cyclisation.

L'étude des spectres infra-rouge des composés de la série 1 montre des bandes d'absorption comprises entre $3300 - 3400 \text{ cm}^{-1}$ et entre 1600 et 1700 cm^{-1} .

Les bandes entre 3300 et 3400 cm^{-1} correspondent à l'élongation de la liaison NH des amides secondaires.

La bande entre 1600 et 1700 cm^{-1} correspond à l'absorption du carbonyle.

Les amides peuvent exister sous deux formes : cétonique et énolique.



probablement stabilisé par résonance sous une forme dipolaire :



En se fondant sur l'analyse des spectres UV, HANTZCH (21) a postulé que certaines amides auraient une forme énolique.

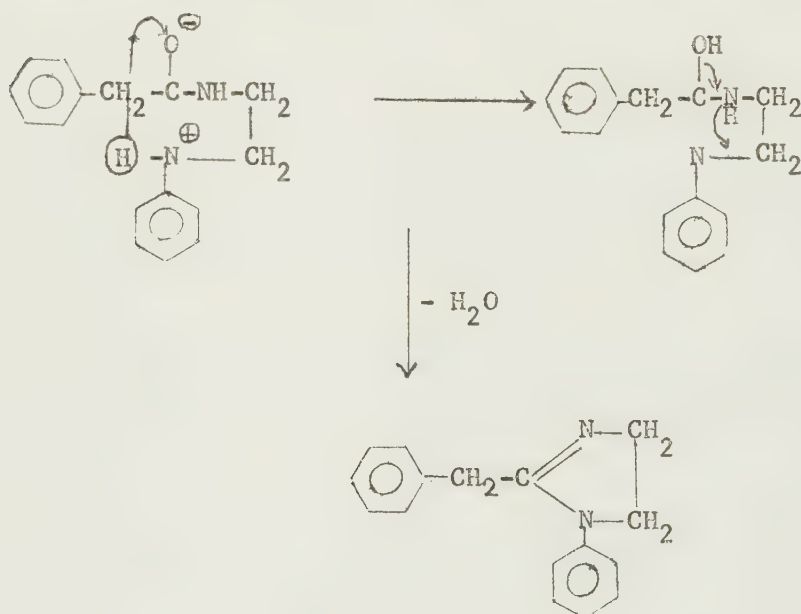
Par contre, par analyse avec les rayons X, SENTI et HARKER (53) ont démontré qu'à l'état solide, ces dérivés se présentent sous forme de polymères cycliques qui rendent alors l'existence de la forme énolique très improbable.

WHELAND (57) a remarqué que l'hydroxy-2 pyridine n'existe que sous la forme cétonique.

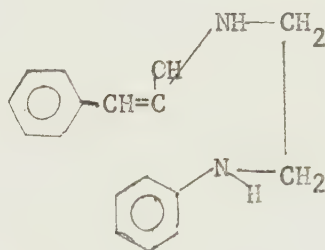
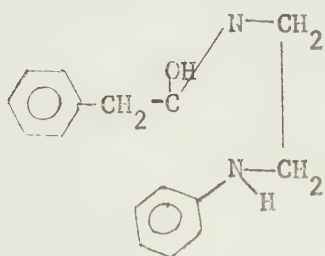
Enfin, le calcul et l'interprétation des moments dipolaires des composés similaires par plusieurs auteurs (51, 60, 33,) aboutissent à la même conclusion.

Un raisonnement par analogie nous incite à considérer comme prédominante la forme cétonique des précédents dérivés N-alkylés N'-acylés d'éthylènediamines.

Le mécanisme réactionnel de cyclisation s'effectuerait selon le schéma :



On pourrait envisager un mécanisme tout à fait analogue à partir des deux formes énoliques possible :



L'oxychlorure de phosphore, solvant polaire et ionisant favorise la réaction.

Une étude cinétique plus approfondie permettrait de déterminer sous quelle forme intermédiaire " émol ou cétone " s'est effectué la cyclisation imidazolinique.

IV ETUDE PHARMACOLOGIQUE

ACTIVITE ANTIHISTAMINIQUE

I.- Méthode de dosage :

, Depuis 1916, l'extrême sensibilité de l'iléon de Cobaye à l'histamine a été mise en évidence par GUGGENHEIM et LOEFFLER (19). Mais le dosage biologique de l'histamine n'a été systématiquement effectué sur l'iléon qu'après les travaux de BARSOUM et GADDUM (3) en 1935.

L'expérimentation est poursuivie chez le Cobaye mâle, de souche K, à jeun depuis 24 heures et dont le poids doit être selon COHEN (12), compris entre 200 et 300 g.

Nous avons suivi la technique décrite par M.T. LAVAUD (36) modifiée par H. HUIDOBRO (27) et W. BURKARD (9) :

L'animal est assommé, puis saigné. L'iléon est prélevé rapidement et déposé dans du liquide de tyrode, les débris alimentaires contenus dans la lumière intestinale sont éliminés par des lavages successifs avec le même liquide physiologique.

IV ETUDE PHARMACOLOGIQUE

ACTIVITE ANTINHISTAMINIQUE

I.- Méthode de dosage :

, Depuis 1916, l'extrême sensibilité de l'iléon de Cobaye à l'histamine a été mise en évidence par GUGGENHEIM et LOEFFLER (19). Mais le dosage biologique de l'histamine n'a été systématiquement effectué sur l'iléon qu'après les travaux de BARSOUM et GADDUM (3) en 1935.

L'expérimentation est poursuivie chez le Cobaye mâle, de souche K, à jeun depuis 24 heures et dont le poids doit être selon COHEN (12), compris entre 200 et 300 g.

Nous avons suivi la technique décrite par M.T. LAVAUD (36) modifiée par H. HUIDOBRO (27) et W. BURKARD (9) :

L'animal est assommé, puis saigné. L'iléon est prélevé rapidement et déposé dans du liquide de tyrode, les débris alimentaires contenus dans la lumière intestinale sont éliminés par des lavages successifs avec le même liquide physiologique.

Débarassé des lambeaux de mésentère, l'iléon est installé dans une cuve de laboratoire contenant 10 ml de liquide de tyrode non atropiné oxygéné, maintenu à la température constante de 36° C (FELDBERG a rapporté que l'iléon est plus sensible à 38° C, mais plus fidèle à 33° C).

Avant de commencer l'expérience, la préparation est laissée au repos pendant 1 heure. La contraction provoquée par l'addition dans le bain d'1% d'histamine est enregistrée à l'aide d'un myographe isotonique.

On effectue après chaque essai 3 lavages consécutifs et laisse 3 minutes au repos.

On détermine par tâtonnement la dose de substance (DE 50) qui inhibe de 50 % la hauteur de la contraction histaminique.

II.- Résultats

Les doses efficaces DE 50, exprimées en gramme par millilitre de bain sont reportées dans les tableaux suivants.

ACTIVITE ANTIHISTAMINIQUE

Tableau 1

	D.E. 50 g/ml		D.E. 50 g/ml
<chem>c1ccccc1CC(=NCC)NCC</chem> ,HCl	$5,5.10^{-5}$	<chem>COc1ccc(cc1)CC(=NCC)NCC</chem> ,HCl	$1.1.10^{-4}$
<chem>COc1ccc(cc1F)CC(=NCC)NCC</chem> ,HCl	2.10^{-5}	<chem>COc1ccc(cc1F)CC(=NCC)NCC</chem> ,HCl	9.10^{-6}
<chem>COc1ccc(cc1F)CC(=NCC)NCCNCCN</chem> ,HCl	$9,5.10^{-6}$	<chem>COc1ccc(cc1F)CC(=NCC)NCCNCCN</chem> ,HCl	8.10^{-6}
<chem>COc1ccc(cc1F)CC(=NCC)NCCN(C)CC</chem> ,HCl	2.10^{-5}	<chem>COc1ccc(cc1F)CC(=NCC)NCCN(C)CC</chem> ,HCl	$4,5.10^{-6}$
<chem>COc1ccc(cc1F)CC(=NCC)NCCN(CC)CC</chem> ,HCl	$3,7.10^{-6}$	<chem>COc1ccc(cc1F)CC(=NCC)NCCN(CC)CC</chem> ,HCl	$5,3.10^{-6}$
<chem>COc1ccc(cc1F)CC(=NCC)NCCN(CC)CC</chem> ,HCl	$5,2.10^{-7}$	<chem>COc1ccc(cc1F)CC(=NCC)NCCN(CC)CC</chem> ,HCl	$3,5.10^{-7}$
<chem>COc1ccc(cc1F)CC(=NCC)NCCN(CC)CC</chem> ,HCl	$7,8;10^{-8}$	<chem>COc1ccc(cc1F)CC(=NCC)NCCN(CC)CC</chem> ,HCl	$5,5.10^{-8}$

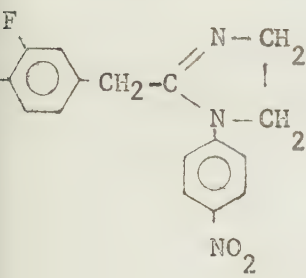
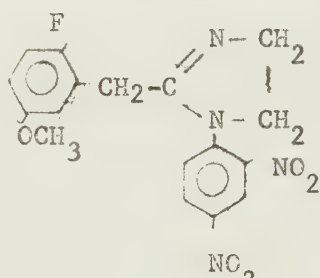
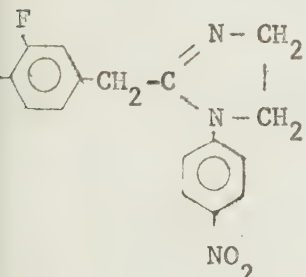
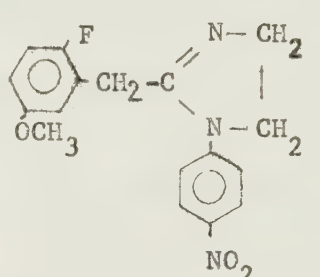
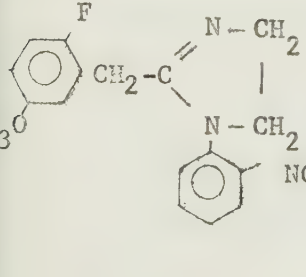
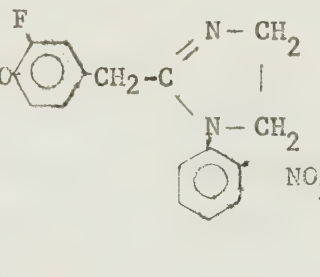
ACTIVITE ANTIHISTAMINIQUE

Tableau 2

	D.E.50 g/ml
<chem>COc1ccc(CF)cc1CC(=O)NCCCNc1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>	$1,8.10^{-6}$
<chem>COc1ccc(CF)cc1CC(=O)NCCCNc1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>	$1,6.10^{-6}$
<chem>COc1ccc(CF)cc1CC(=O)NCCCNc1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>	$1,6.10^{-6}$
<chem>COc1ccc(CF)cc1CC(=O)NCCCNc1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>	$2,4.10^{-6}$
<chem>COc1ccc(CF)cc1CC(=O)NCCCNc1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>	2.10^{-6}

ACTIVITE ANTIHISTAMINIQUE

Tableau 3

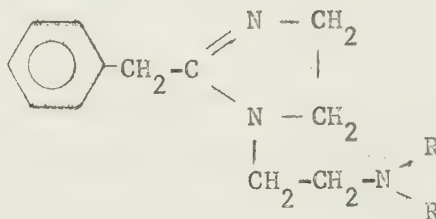
	D.E. g/ml		D.E. g/ml
	insol.		4,6.10 ⁻⁵
	1,2.10 ⁻⁵		1,3.10 ⁻⁵
	2.10 ⁻⁵		1,5.10 ⁻⁵

III.- Conclusion

A) Tableau I

L'introduction d'un atome de fluor dans la molécule de méthoxybenzyl-1-2 Δ -imidazoline augmente de 10 fois environ ses propriétés antihistaminiques.

La substitution de l'hydrogène libre du noyau imidazoline par une chaîne amino-alcoylée, créant ainsi un deuxième chaînon éthylènediamine (responsable de l'activité antihistaminique).



n'apporte que peu de modification de cette activité.

Lorsque la fonction amine libre de la chaîne latérale est disubstituée par un radical méthyle, on assiste à une faible diminution de cette activité ; par contre, une augmentation très nette est observée en fonction de l'allongement de la chaîne hydro-carbonée du groupement fonctionnel hydrophile-aminé.

Les dérivés butoxylés ayant une activité 10^4 fois plus importante que la méthoxybenzyl-imidazoline de départ.

La position du fluor et du méthoxy sur le noyau n'a pas une grande influence sur les propriétés antihistaminiques ; cependant les dérivés fluoro-5 méthoxy-2 se sont parfois révélés légèrement plus actifs.

B) Tableau 2

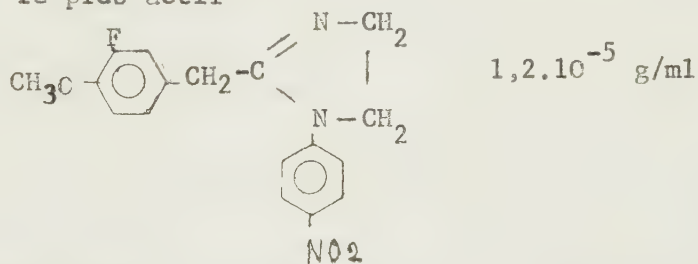
Cette série qui comporte la séquence linéaire : $N-CH_2-CH_2-N$ responsable de l'activité antihistaminique, a une activité moyenne de l'ordre de 10^{-6} g/ml.

On remarquera que seule, la position en o- du groupement NO_2 augmente très légèrement son activité.

La solubilité de ces composés dans l'eau étant très faible, nous avons dû utiliser un mélange DMF/ H_2O à 1,5 %, qui provoque une diminution de la contraction due à 1γ d'histamine de 15 %.

C) Tableau 3

Cette série de composés s'est révélée la moins active, en effet, le composé le plus actif



est sensiblement 10 fois moins actif que ceux de la série 2, et 10^4 fois moins actif que ceux de la série I.

L'équivalence des résultats ne permet pas d'affirmer que la position de tel et tel substituant, affecte plus ou moins les propriétés antihistaminiques, la seule remarque relative à cette série serait que la position en p des groupements NO_2 améliore sensiblement les résultats.

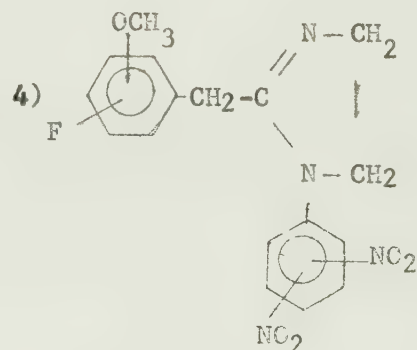
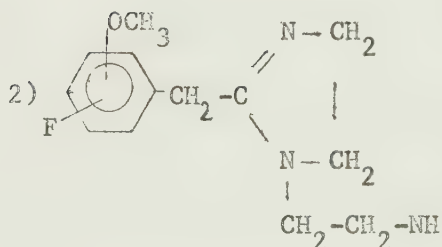
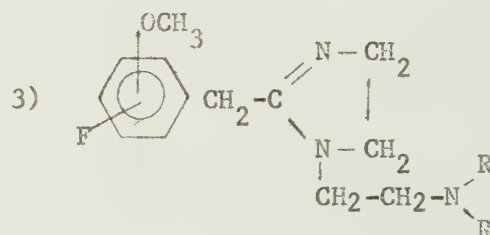
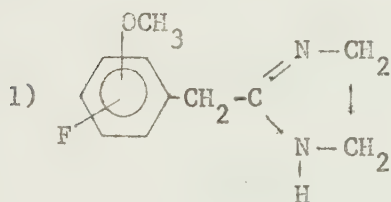
La solubilité de ces composés dans l'eau étant très faible, nous avons dû utiliser un mélange DMF/ H_2O , qui diminue de 10 % la contraction due à 1γ d'histamine.

En conclusion, les composés (β -dibutylaminoéthyl)-1-(fluorométhoxybenzyl)-2 Δ 2-imidazolines, substances les plus actives de la série 1, et dont les propriétés antihistaminiques ne sont pas négligeables restent néanmoins 10 fois environ moins actives que la mépyramine (diméthylaminoéthyl N p-méthoxybenzyl-N aminopyridine) antihistaminique de référence dont la DE 50 dans nos conditions d'expérience est de 4.10^{-9} g/ml.

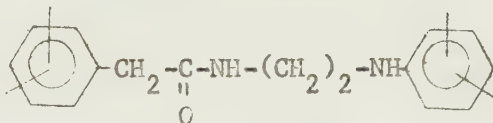
V - CONCLUSION

L'idée directrice de ce travail étant de rechercher de nouvelles séries de composés ayant une activité antihistaminique, nous avons, à partir d'une structure chimique linéaire active : $\text{>N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N<}$ postulé qu'une structure cyclique analogue aurait les mêmes activités.

Ainsi, nous avons synthétisé et étudié 4 séries de dérivés (fluorométhoxybenzyl)-2 Δ 2-imidazolines



Des dérivés intermédiaires ayant une structure linéaire, ont été étudiés pour servir de point de comparaison.



En chimie organique préparative nous avons synthétisé 24 produits :

- Deux (fluorométhoxybenzyl)-2 Δ 2-imidazolines
selon les méthodes de ISLER et SCHLITTER que nous avons mises au point
- Deux (β -aminoéthyl)-1(fluorométhoxybenzyl)-2 Δ 2-imidazolines
par transposition de la méthode de MARXER
- Huit (β -dialcoylaminoéthyl)-1(fluorométhoxybenzyl)-2 Δ 2-imidazolines
par condensation en 1 d'une série de β -dialcoylamino α -chloréthane sur
les (fluorométhoxybenzyl)-2 Δ 2-imidazolines en utilisant un intermédiaire
lithié.
- Six dérivés intermédiaires N-(nitro et dinitrophényl)N'-(fluoro-
méthoxyphénylacétyl) éthylenediamines selon la méthode de FOURNEAU
- Six (nitro et dinitrophényl)-1(fluorométhoxybenzyl)-2 Δ 2-imidazolines
selon une transposition de la méthode de KINDLER et PESCHKE

Au point de vue physico-chimique, nous avons étudié les structures de ces
dérivés par IR, UV, Masse et RMN.

L'étude des propriétés pharmacologiques de ces dérivés a permis de
constater que certains de ces dérivés, en particulier les dérivés o- et p-
(-diisobutylaminoéthyl)-1(fluorométhoxybenzyl)-2 Δ 2-imidazolines possèdent des
propriétés antihistaminiques importantes.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ADAMS R. et THAL A.F.
Organic synthese Coll. Vol.1, 107
- 2 - ASPINAL. S.R
J.org.Chem., 1941, 6, 895
- 3 - BARSOUM G.S. et GADDUM J.H.
J.Physiol., 1935, 85, 1
- 4 - BAUMAN G.
Ber., 1895, 28, 1176
- 5 - BIEMANN K.
Mass spectrometry, Mc Graw-Hill book C° N.Y., 1962 p.34
- 6 - BLANC G.
Bull. Soc. Chim., 1923, 33, 314
- 7 - BOURDAIS J.
Bull. Soc. Chim., 1968, 8, 3246
- 8 - BOVET D. et STAUB A.M.
C.R. Soc. Biol., 1937, 124, 547.
- 9 - BURKARD W.
Thèse Doct. Pharm. Univ. Paris 1954
- 10 - CHICHIBABIN A.E. et KNUNJANZ I.L.
Ber., 1931, 64, 1999
- 11 - CLAYTON G.C.
Ber., 1895, 28, 1665
- 12 - COHEN Y.
Techn. Pharm., 1957, 7
- 13 - DALE H.H et LAIDLAW P.P.
J.Physiol., 1910, 41, 1179
1919, 52, 355

- 14 - EMSLEY, FEENEY et SCUTCLIFFE
Hight resolution NMR spectroscopy Vol. 2, 764
- 15 - FELDBERG W.
J. Physiol., 1951, 113, 483
- 16 - FORSEL G.
Ber., 1892, 25, 2135
- 17 - FOURNEAU J.P. et LESTRANGE Y.
Bull. Soc. Chim., 1947, 828
- 18 - GRASSI G. et MASELLI C.
Gazzetta chimica Italiana, 1898, 28, 11, 498
- 19 - GUGGENHEIM M. et LOEFFLER W.
Bioch. Zt., 1916, 72, 303, 325
- 20 - HALPERN B.N.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1942, 68, 339
- 21 - HANTZCH. A.
Ber., 1931, 64, 661
- 22 - HARNSBERGER B.G. et RIEBSOMER J.L
J; Het. Chem. 1964, Vol. 1, 188
- 23 - HARTMANN M. et ISLER H.
Arch. exp. Pathol. Pharmacol., 1939, 192, 141
- 24 - HAWKINS W.L. et BIGGS B.S.
J.A.C.S. 1949, 71, 2530
- 25 - HEINE H.W. et BENDER H.S.
J.org. Chem., 1960, 25, 461
- 26 - HOFMANN A.W.
Ber., 1888, 21, 2332
- 27 - HUIDOBRO H.
Thèse Doct. Pharm., Paris 1952
- 28 - HUTTRER C.P. DJERASSI C. , BEEARS W.L. , SCHOLTZ C.R.
J.A.C.S 1946, 68, 1999
- 29 - ISLER H.
U.S. Pats., 1950, 2.505.247.

- 30 - JACKMAN L.M.
Applications of nuclear magnetic resonance spectrometry in organic chemistry. Pergamon Press, London, Oxford, N.Y. 1959
- 31 - KING J.A. et Mc MILLEN F.H
J.A.C.S.; 1946, 68, 1774
- 32 - KINDLER K. et PESCHKE W.
Arch. des Pharmazie; 1934, 272, 239.
- 33 - KOTERA A. et SHIBATA S. et SONE K.
J.A.C.S. , 1955, 77, 6183
- 34 - KRAFT K.
Ber., 1951, 84, 153
- 35 - LADENBURG A.
Ber., 1895, 28, 3068
- 36 - LAVAUD M.T.
Thèse Doct. Pharm. Lyon, 1943
- 37 - LEWIS Th.
Blood vessels of the human skin and their responses, Londres, 1927
- 38 - MAKXER A.
J.A.C.S., 1957, 79, 467
- 39 - MAZIERE B.
Thèse Doct. Pharm., Paris 1966
- 40 - MELANDER B.O. et ASKELOF E.E.A.
C.A., 1949, 43, 3467
- 41 - MIESHER K. MAKXER A. et URECH E.
Helv. Chem. Acta 1951, 34, 1
- 42 - MORILL H.F.
C.A., 1951, 45, 660
- 43 - OXLEY P. et SHORT W.F.
J.Chem. Soc., 1947, 497
- 44 - PATTRIDGE M.W. et TURNER H.A.
J. Chem. Soc., 1949, 1308
- 45 - PERILLO I. et LANDAM S.
J.Het. Chem., 1970, 7, 791

- 46 - QUELET R. et ALLARD J.
Bull. Soc. Chim., 1936, 3, 1794
- 47 - RIEBSOMER J.L.
J.A.C.S. 1948, 70, 1629
- 48 - RAO C.N.R.
UV and visible spectroscopy chemical applications
London Butterworths 1967
- 49 - SCHIEMANN G. et BALZ G.
Ber., 1927, 60, 1186
- 50 - SCHLITTER E. DRUEY J. et MARXER A.
Progrès des recherches pharmaceutiques 1962, 4, 302
- 51 - SMITH
Electric dipole Moments . London Butterworths; , 1955
- 52 - Société pour l'Industrie Chimique à Bâle
SWISS Pats., 1943, 229-606 C.A. 1949, 43, 3042
- 53 - SENTI F. et HARKER D.
J.A.C.S. 1940, 62, 2008
- 54 - SPECTRA Catalog VARIAN
a) 1962 spectre 89
b) 1963 spectre 541
- 55 - STAUB A.M.
Annales de l'institut Pasteur 1939, 63, 400
- 56 - TRYON P.F.
C.A. 1950., 44, 1113
- 57 - WHELAND G.W.
Resonance in Organic chemistry WILEY, N.Y. ,1955
- 58 - WHITMORE F.C., MOSHER H.S., GOLDSMITH D.P., RYTINA A.W.
J.A.C.S 1945, 67, 393
- 59 - WIEMANN P.C.
Relations entre la structure et les propriétés physiques
a) p. 325 b) 324
- 60 - WORSHAM J.E. et HOBBS M.E.
J.A.C.S 1954. 76, 206
- 61 - ZIENTY F.B.
J.A.C.S. 1945, 67, 1138

